

**Laporan Penelitian****Perbedaan sensitivitas tetes telinga antibiotik terhadap *Pseudomonas aeruginosa* pada otitis media supuratif kronik****\*Anton Budhi Darmawan, \*\*Dwi Utami Anjarwati**\*Laboratorium Ilmu Kesehatan Telinga Hidung Tenggorok Fakultas Kedokteran  
Universitas Jenderal Soedirman – Rumah Sakit Dr. Margono Soekarjo\*\*Laboratorium Mikrobiologi Fakultas Kedokteran Universitas Jenderal Soedirman  
Purwokerto**ABSTRAK**

**Latar belakang:** Otitis media supuratif kronik (OMSK) merupakan penyakit infeksi kronik telinga tengah yang sering dijumpai di klinik THT. Penyebab tersering OMSK adalah bakteri *Pseudomonas aeruginosa*. *Pseudomonas aeruginosa* mempunyai kemampuan untuk membentuk biofilm yang melindunginya dari penetrasi antibiotik sehingga menimbulkan resistensi terhadap antibiotik dan sulit untuk eradikasinya. **Tujuan:** Untuk mengetahui perbandingan tingkat sensitivitas kloramfenikol, polimiksin-neomisin, ciprofloksasin dan ofloksasin terhadap isolat *Pseudomonas aeruginosa* pada pasien OMSK benigna aktif di klinik THT RSMS. **Metode:** Metode yang digunakan adalah *cross sectional* terhadap 29 pasien OMSK di klinik THT RSMS periode bulan Agustus 2010 - Desember 2010. Pengambilan sampel dilakukan dengan swab telinga. Uji sensitivitas terhadap kloramfenikol, polimiksin-neomisin, ciprofloksasin dan ofloksasin dilakukan dengan metode cakram secara difusi. Analisis yang digunakan dalam penelitian ini adalah *Cochran* dan analisis *post hoc*. **Hasil:** Didapatkan sensitivitas kloramfenikol sebesar 38,70%, polimiksin-neomisin sebesar 83,87%, ciprofloksasin sebesar 90,32% dan ofloksasin sebesar 58,06% dengan  $p=0,01$  ( $P<0,05$ ), yang menunjukkan adanya perbedaan sensitivitas yang bermakna antara kloramfenikol, polimiksin-neomisin, ciprofloksasin dan ofloksasin terhadap *Pseudomonas aeruginosa*. Analisis *post hoc* menggunakan *Mc Nemar* menunjukkan bahwa terdapat perbedaan sensitivitas yang bermakna antara tetes telinga polimiksin-neomisin terhadap kloramfenikol, dan ciprofloksasin terhadap kloramfenikol  $p=0,000$  ( $p<0,05$ ), serta terdapat perbedaan yang bermakna antara tetes telinga ciprofloksasin terhadap ofloksasin,  $p=0,002$ , tetapi tidak terdapat perbedaan yang bermakna antara ciprofloksasin terhadap polimiksin-neomisin,  $p=0,687$ , polimiksin-neomisin terhadap ofloksasin  $p=0,057$ , dan kloramfenikol terhadap ofloksasin  $p=0,109$ . **Kesimpulan:** Terdapat perbedaan sensitivitas yang bermakna tetes telinga antibiotik terhadap *Pseudomonas aeruginosa* pada pasien OMSK benigna aktif. Ciprofloksasin dan polimiksin-neomisin tetes telinga mempunyai sensitivitas yang lebih baik dibanding ofloksasin dan kloramfenikol.

**Kata kunci:** *Pseudomonas aeruginosa*, otitis media supuratif kronik, tetes telinga antibiotik**ABSTRACT**

**Background:** Chronic suppurative otitis media (CSOM) is one infectious disease of the middle ear, most commonly caused by *Pseudomonas aeruginosa*. A high number of patients come to the ENT outpatient clinic with active benign type of CSOM. The bacteria *Pseudomonas aeruginosa* is capable of producing biofilm which protects itself from penetration of antibiotics, and therefore creates resistance towards antibiotics and difficult to eradicate. **Objective:** The aim of this study was to compare the sensitivity levels of chloramphenicol, polymyxin-neomycin, ciprofloxacin and ofloxacin against *Pseudomonas*

*aeruginosa* in patients with active benign type CSOM in ENT clinic. **Method:** The method used was a cross sectional study on 25 patients, from August 2010 until December 2010. Samples were taken with ear swab and then put on sensitivity test to chloramphenicol, polymyxin-neomycin, cyprofloxacin and ofloxacin using the diffusion disc method. The analysis used in this study was Cochran test. **Results:** Results showed a significant difference in sensitivity among chloramphenicol (38,70%), polymyxin-neomycin (83,87%), cyprofloxacin (90,32%) and ofloxacin (58,06%) with  $p=0,000$  ( $p<0,05$ ). Post Hoc analysis using the Mc Nemar indicated that there were significant differences in sensitivity between polymyxin-neomycin to chloramphenicol with  $p=0,000$  ( $p<0,05$ ), ciprofloxacin to chloramphenicol and ciprofloxacin to ofloxacin with  $p=0,002$ , but there were no significant differences between cyprofloxacin to polymyxin-neomycin with  $p=0,687$ , polymyxin-neomycin to ofloxacin  $p=0,057$  and ofloxacin to chloramphenicol  $p=0,109$ . **Conclusion:** There were significant differences in antibiotic ear drops sensitivity to *Pseudomonas aeruginosa* in patients with active benign type of CSOM. Cyprofloxacin and polymyxin-neomycin were more sensitive than ofloxacin and chloramphenicol.

**Keywords:** *Pseudomonas aeruginosa*, active benign type of chronic suppurative otitis media, antibiotic ear drops.

**Alamat korespondensi :** Anton Budhi Darmawan, email: ab.darmawan@gmail.com

## PENDAHULUAN

Otitis media supuratif kronik (OMSK) adalah infeksi kronik di telinga tengah yang berlangsung lebih dari 2 bulan, yang ditandai dengan adanya perforasi membran timpani dan keluarnya sekret dari telinga yang terus-menerus atau hilang timbul. Sekret dapat berbentuk encer atau kental, bening atau berupa nanah.<sup>1</sup>

OMSK dibagi menjadi 2 tipe, yaitu pertama tipe jinak (benigna/aman/tubotimpanik) karena biasanya didahului dengan gangguan fungsi tuba yang menyebabkan kelainan di kavum timpani, dan jarang menyebabkan komplikasi yang berbahaya. Tipe yang lain adalah tipe bahaya (maligna/atiko-antral) karena proses biasanya dimulai dari daerah atik-antrum dan menyebabkan erosi tulang sehingga bisa menyebabkan komplikasi yang berbahaya.<sup>1</sup>

Diperkirakan prevalensi OMSK benigna (OMSKB) di negara berkembang sebesar 5-10%. Di Vietnam pada tahun 1995 ditemukan prevalensi sebanyak 6,86%.<sup>2</sup> Di Indonesia, berdasarkan hasil survei epidemiologi di 7 propinsi tahun 1994-1996 didapatkan prevalensi OMSKB sebanyak 3,8%.<sup>1</sup> Menurut Sudarman<sup>3</sup> dari poli THT RS Dr. Moewardi Solo dilaporkan prevalensi OMSKB pada tahun 2000 sebanyak 4,6%, sedangkan pada tahun 2001 sebesar 6,6%.

Di RSUP Dr. Sardjito tahun 1996 dilaporkan frekuensi OMSKB sebesar 5,6% dan pada tahun 1997 sebesar 8,2%,<sup>3,4</sup> sedangkan di RSUD Prof. Dr. Margono Soekarjo Purwokerto, angka kunjungan pasien OMSK pada tahun 2009 mencapai 689 orang.

Menurut data survei kesehatan nasional indera penglihatan dan pendengaran, angka kesakitan (morbiditas) THT di Indonesia sebesar 38,6%. Prevalensi morbiditas pada kasus telinga dan gangguan pendengaran cukup tinggi, yaitu sebesar 18,5%, prevalensi OMSK di Indonesia antara 3,0-5,20%. Kira-kira kurang lebih 6,6 juta penduduk Indonesia menderita OMSK.<sup>5</sup> Hal ini menunjukkan bahwa OMSKB merupakan masalah kesehatan yang cukup serius di Indonesia.

OMSK merupakan infeksi bakteri yang bersifat kronik. Bakteri yang paling sering ditemukan adalah *Pseudomonas aeruginosa* kurang lebih 18-67%.<sup>6,7</sup> *Pseudomonas aeruginosa* mempunyai kemampuan berkompetisi dengan bakteri lain di mukosa atau kulit, karena hanya butuh nutrisi yang minimal dan memproduksi zat antibakteri (*bacteriocin*). Aktivitas enzim-enzim ekstraseluler dapat menciptakan sarang yang terlindung terhadap pertahanan normal mukosa maupun terhadap antibiotik.

Pertumbuhan *Pseudomonas aeruginosa* pada sarangnya terbungkus eksopolisakarida sehingga melindunginya terhadap penetrasi antibiotik, antibodi, komplemen dan sel fagosit. Sifat-sifat tersebut menimbulkan resistensi terhadap antibiotik, dan sulit untuk eradikasi penyakit.<sup>8</sup>

Pengobatan OMSK pada umumnya menggunakan tetes telinga antibiotik karena lebih efektif dibandingkan dengan antibiotik sistemik.<sup>9</sup> Di Indonesia, tetes telinga antibiotik yang digunakan untuk pengobatan OMSK adalah golongan kloramfenikol, aminoglikosid dan kuinolon.

Penelitian ini adalah penelitian pendahuluan yang bertujuan untuk membandingkan sensitivitas beberapa jenis tetes telinga antibiotik terhadap bakteri *Pseudomonas aeruginosa* pada pasien OMSK benigna aktif.

## METODE

Penelitian yang dilakukan merupakan penelitian observasional analitik dengan desain *cross sectional*. Subjek penelitian ini adalah penderita OMSK benigna aktif yang berobat di klinik THT RSUD Prof. Dr. Margono Soekarjo Purwokerto, yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi. Kriteria inklusi pada penelitian ini adalah pasien otitis media supuratif kronik benigna aktif, pasien dengan hasil biakan sekret telinga *Pseudomonas aeruginosa*, dan pasien yang sudah menyetujui *informed consent* sedangkan kriteria eksklusi penelitian ini adalah pasien yang sedang dalam pengobatan antibiotik.

Sampel diambil menggunakan metode *consecutive sampling* selama periode bulan Agustus 2010 - Desember 2010 di klinik THT RSUD Prof. Dr. Margono Soekarjo Purwokerto. Isolat sampel diambil dengan cara melakukan usapan pada sekret telinga menggunakan lidi kapas steril, kemudian dimasukkan ke dalam tabung yang berisi media pembawa (Carry Blair) untuk kemudian dibawa ke laboratorium mikrobiologi untuk dilakukan uji sensitivitas tetes telinga antibiotik (kloramfenikol, polimiksin-neomisin, ciprofloksasin dan ofloksasin) terhadap *Pseudomonas aeruginosa*.

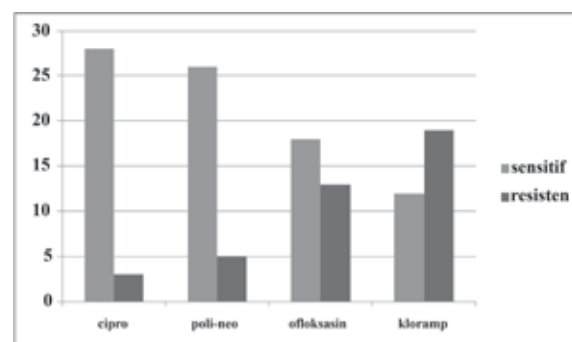
Analisis data dilakukan dengan *Cochran test* untuk menentukan perbedaan sensitivitas keempat antibiotik, kemudian dilakukan analisis *post hoc* untuk mengetahui tetes telinga antibiotik mana yang paling sensitif terhadap *Pseudomonas aeruginosa*.

## HASIL

### Analisis univariat

Sebanyak 29 penderita OMSK benigna aktif, 15 pasien laki-laki dan 14 pasien perempuan. Umur termuda 9 tahun dan yang tertua 51 tahun dengan rata-rata usia didapatkan 28,2 tahun. Dari 29 pasien yang dilakukan kultur swab *discharge* telinga didapatkan 31 sampel *Pseudomonas aeruginosa* karena terdapat 2 orang yang menderita OMSK benigna aktif pada kedua telinga. Kemudian dilakukan uji sensitivitas terhadap tetes telinga antibiotik yaitu kloramfenikol, polimiksin-neomisin, ciprofloksasin dan ofloksasin.

Hasil sensitivitas ketiga tetes telinga antibiotik tersebut terlihat pada gambar 1. Sebanyak 12 sampel (38,70%) yang sensitif terhadap kloramfenikol dan 19 sampel (61,30%) yang sudah resisten. Untuk tetes telinga polimiksin-neomisin didapatkan 26 sampel (83,87%) yang sensitif dan 5 sampel (16,13%) yang sudah resisten, sedangkan pada tetes telinga ofloksasin didapatkan 18 sampel (58,06%) yang masih sensitif, dan 13 sampel (41,94%) sudah resisten, serta terdapat 28 sampel (90,32%) yang sensitif terhadap ciprofloksasin dan hanya 3 sampel yang resisten (9,68%).



**Gambar 1.** Diagram sensitivitas tetes telinga antibiotik terhadap *P.aeruginosa*

### Analisis bivariat

Berdasar analisis menggunakan uji Cochran terhadap data kategorik berpasangan didapatkan bahwa terdapat perbedaan sensitivitas keempat tetes telinga antibiotik terhadap *P.aeruginosa*, ( $p=0,00$ ) seperti yang terlihat pada tabel 1.

**Tabel 1. Perbedaan sensitivitas tetes telinga antibiotik terhadap *P. aeruginosa***

	sensitif	resisten
Ciprofloksasin	28	3
Polimiksin-Neomisin	26	5
Ofloksasin	18	13
Kloramfenikol	12	19

$p = 0,000$

**Tabel 2. Perbedaan sensitivitas masing-masing antibiotik terhadap *P. aeruginosa***

	cipro vs poli-neo	cipro vs kloramf	cipro vs oflok	poli-neo vs kloramf	poli-neo vs oflok	kloramf vs oflok
Signifikansi (p)	0,687	0,000	0,002	0,000	0,057	0,109

vs (versus=dibanding)

Dari hasil tersebut dapat dikatakan bahwa perbedaan sensitivitas tetes telinga antibiotik yang bermakna ditemukan antara tetes telinga ciprofloksasin dengan kloramfenikol, ciprofloksasin dengan ofloksasin, dan polimiksin-neomisin dengan kloramfenikol. Tidak ditemukan perbedaan yang bermakna secara statistik antara tetes ciprofloksasin dengan polimiksin-neomisin, polimiksin-neomisin dengan ofloksasin, dan antara ofloksasin dengan kloramfenikol.

### DISKUSI

Hasil penelitian menunjukkan bahwa ciprofloksasin dan polimiksin-neomisin mempunyai sensitivitas yang lebih baik dibanding kedua tetes telinga antibiotik yang lain, meskipun setelah dilakukan analisis *post hoc*, ciprofloksasin dan polimiksin-neomisin tidak menunjukkan perbedaan yang bermakna secara statistik. Ciprofloksasin lebih sensitif dibanding ofloksasin. Hal tersebut berbeda

Selanjutnya dilakukan analisis *post hoc* untuk mengetahui tetes telinga antibiotik manakah yang terjadi perbedaan sensitivitas? Setelah dilakukan analisis *Post hoc* tersebut menggunakan Mc Nemar didapatkan  $p=0,687$  antara tetes telinga antibiotik ciprofloksasin dengan polimiksin-neomisin, dan  $p=0,000$  antara ciprofloksasin dengan kloramfenikol, serta  $p=0,002$  antara ciprofloksasin dengan ofloksasin. Selain itu juga didapatkan  $p=0,000$  antara tetes telinga polimiksin-neomisin dengan kloramfenikol. Nilai  $p$  antara tetes telinga polimiksin-neomisin dengan ofloksasin sebesar 0,057, sedangkan nilai  $p$  antara ofloksasin dengan kloramfenikol sebesar 0,109. Seperti terlihat pada tabel 2.

dengan penelitian yang dilakukan oleh Tong<sup>10</sup> pada tahun 1996. Pada penelitian Tong, ofloksasin lebih sensitif dibanding polimiksin-neomisin. Hal tersebut bisa terjadi oleh karena penggunaan tetes telinga antibiotik ofloksasin lebih dipilih oleh dokter dibandingkan dengan polimiksin-neomisin untuk pengobatan OMSK benigna aktif, karena dianggap lebih aman terhadap kemungkinan efek samping ototoksik, meskipun beberapa penelitian menyebutkan bahwa kejadian ototoksik tidak bermakna.

Di Indonesia, pengobatan OMSK menggunakan ciprofloksasin tetes jarang dilakukan oleh karena sediaan ciprofloksasin yang masih berupa tetes mata, meskipun sudah pernah dilakukan penelitian di Yogyakarta bahwa penggunaan ciprofloksasin tetes mata mempunyai hasil guna yang sama dengan tetes telinga untuk pengobatan OMSK benigna, dan juga tidak menimbulkan efek samping yang berbahaya bagi pasien.<sup>4,11</sup> Faktor ketidak-taatan pasien dalam pemakaian antibiotik juga bisa

berpengaruh terhadap terjadinya resistensi, meskipun dokter sudah memberikan aturan atau dosis yang sesuai.

Selain karena penggunaan tetes telinga ofloksasin yang mulai meluas di masyarakat dibanding dengan polimiksin-neomisin, kemungkinan terjadinya resistensi ofloksasin oleh karena terjadinya mutasi kromosom pada gen bakteri yang mengkode subunit enzim target obat, DNA gyrase, dan topoisomerase IV sehingga menyebabkan terganggunya kerja enzim target tersebut dalam berafinitas dengan ofloksasin. Hal lain yang bisa menyebabkan terjadinya resistensi adalah adanya penghambatan proses difusi obat ke dalam sitoplasma bakteri.<sup>12</sup> Aktivitas enzim-enzim ekstraseluler dapat menciptakan sarang yang terlindung terhadap pertahanan normal mukosa maupun terhadap antibiotik. Pertumbuhan *Pseudomonas aeruginosa* pada sarangnya terbungkus eksopolisakarida (*biofilm*) sehingga melindunginya terhadap penetrasi antibiotik, antibodi, komplemen dan sel fagosit. Sifat-sifat tersebut menimbulkan resistensi terhadap antibiotik, dan sulit untuk eradikasi penyakit.<sup>8</sup>

Demikian juga penggunaan tetes telinga kloramfenikol yang sampai saat ini belum tergantikan sebagai tetes telinga antibiotik yang selalu diresepkan di Puskesmas di Indonesia untuk pengobatan otore. Selain itu, karena harganya yang sangat murah dan mudahnya apotik memperjual-belikan tetes telinga antibiotik khususnya kloramfenikol, sehingga membuat obat tersebut bisa dengan mudah diperoleh pasien meskipun tanpa indikasi yang jelas. Penggunaan antibiotik yang tidak rasional seperti pengobatan dengan antibiotik tanpa mengetahui etiologinya, dosis yang berlebih, serta persepsian yang salah dapat menyebabkan flora normal menjadi patogen dan menyebabkan mikroorganisme yang awalnya sensitif menjadi resisten.<sup>13</sup> Jang dan Park<sup>6</sup> menyatakan bahwa terdapat hubungan antara angka penggunaan antibiotik dan terjadinya peningkatan resistensi bakteri.

Dari hasil penelitian di atas dapat disimpulkan bahwa terdapat perbedaan sensitivitas beberapa tetes telinga antibiotik terhadap *Pseudomonas aeruginosa* pada pasien otitis media supuratif kronik tipe benigna aktif. Ciprofloksasin dan polimiksin-neomisin tetes telinga mempunyai sensitivitas yang lebih baik dibanding tetes telinga ofloksasin, dan kloramfenikol. Agar hasil penelitian lebih representatif, perlu dilakukan penelitian lebih lanjut dengan perhitungan jumlah sampel yang lebih besar.

#### DAFTAR PUSTAKA

1. Helmi. Otitis media supuratif kronis. Pengetahuan dasar, terapi medik, mastoidektomi, timpanoplasti. Jakarta, Balai Penerbit Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia; 2005
2. Balle VH, Tos M, Dang HS, Nhan TS, Le T. Prevalence of chronic otitis media in a randomly selected population from two communes in southern Vietnam. *Acta Otolaryngol* 2000; 543:51-53.
3. Sudarman, Hamzah C. Pola kuman terkini pada otitis media supuratif kronis (OMSK) di Indonesia. Seminar panduan penatalaksanaan baku OMSK (Guideline) & demo operasi tympanoplasti. Solo; 2002:1-12.
4. Rianto BUD. Effectiveness of ciprofloxacin ear drops vs chloramphenicol ear drops for treating active benign type chronic otitis media. Gadjah Mada University Yogyakarta. Master of Science in Public Health Thesis ;1998.
5. Depkes R.I. Pedoman upaya kesehatan telinga dan pencegahan gangguan pendengaran untuk puskesmas; 2005.
6. Jang CH, Park SY. Emergence of ciprofloxacin-resistant pseudomonas in chronic suppurative otitis media. *Clin Otol* 2004; 29:321-23.
7. Verhoeff M, Van der Veen EL, Rovers, MM, Sanders, EAM, Schilder AGM. Chronic suppurative otitis media: A review. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2006; 70:1-12.
8. Davis SD. Interactions of pseudomonas and the host. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1998; 97:13-55.
9. Miro N. Controlled multicenter study on chronic suppurative otitis media treated with topical applications of ciprofloxacin 0,2% solution in single-dose containers or combination of polymyxin B, neomycin, and hydrocortison suspension. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2000; 123:617-23.
10. Tong MCF, Woo JKS, Hasselt CA. A double-blind

- comparative study of ofloxacin otic drops versus neomycin-polymyxin B-hydrocortisone otic drops in the medical treatment of chronic suppurative otitis media. *J Laryngol Otol* 1996; 110:309-14.
11. Semiloglu E. Aminoglycoside induced ototoxicity. *Curr Pharm Design* 2007; 13:119-26.
  12. Hooper DC. Emerging mechanism of fluoroquinolone resistance. *Emerg Infect Dis* 2001; 13:119-26.
  13. Yuen PW, Sai KL, Pak YC, Yau H, Shu FW, and Wong S. Ofloxacin eardrop treatment for active chronic suppurative otitis media. *Am J Otol* 1994; 15(5):670-3.