



Original Article

Hubungan Biofilm dan Resistensi Bakteri dengan Respon Klinis Terapi Antibiotik Topikal pada Otitis Media Supuratif Kronis Benigna

Brammediansyah Suprihati, Zulfikar Naftali

Departemen IKHT-KL Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro/ SMF KTHT-KL RSUP Dr. Kariadi Semarang

Abstrak

Latar belakang : Terapi pada otitis media supuratif kronik (OMSK) adalah konservatif. Terjadinya peningkatan resistensi bakteri penyebab OMSK merupakan salah satu faktor kegagalan terapi OMSK yang disebabkan oleh kemampuan bakteri untuk membentuk biofilm. Biofilm merupakan mekanisme penting terjadinya resistensi antibiotik. Bakteri penyebab terbanyak dan mempunyai kemampuan membentuk biofilm pada OMSK adalah *Pseudomonas aeruginosa* dan *Staphylococcus aureus*. Penelitian ini bertujuan untuk membuktikan terbentuknya biofilm pada biakan kuman yang di isolasi dari kultur OMSK dan hubungannya dengan respon klinis terapi antibiotika topikal pada OMSK benigna.

Metode : Disain penelitian kohort prospektif pada pasien OMSK. Discarj telinga tengah dikultur, dilakukan tes resistensi dan pemeriksaan biofilm. Faktor risiko kebiasaan mandi disungai atau kolam, kebiasaan mengorek telinga, dan riwayat ISPA didapatkan dari anamnesis. Uji statistik menggunakan uji *Chi Square*.

Hasil : Didapatkan 35 subyek penderita OMSK. Wanita (51,43 %), pendidikan SLTA (88,57 %), rerata usia 15–25 tahun (51,43 %), dan profesi pelajar (40 %). Hasil kultur bakteri yang paling banyak ditemukan *Pseudomonas aeruginosa* (42,9%), pemeriksaan biofilm positif pada *pseudomonas aeruginosa* sebanyak (28,6%). Hasil kultur bakteri biofilm positif yang MDR sebanyak (57,1%). Hasil analisis uji *Chi Square* tidak didapatkan hubungan bermakna dari biofilm ($p=0,112$), kebiasaan berenang di kolam/sungai ($p=1,000$), kebiasaan membersihkan telinga ($p=0,171$), Riwayat ISPA ($p=0,171$), dan faktor risiko MDR ($p=1,000$) terhadap respon klinis.

Simpulan : Didapatkan bakteri biofilm positif dengan etiologi bakteri terbanyak *Pseudomonas aeruginosa*. Tidak ada hubungan antara resistensi bakteri, pembentukan biofilm, kebiasaan mandi, kebiasaan mengorek telinga dan riwayat ISPA berulang dengan respon klinis pada pasien OMSK.

Kata Kunci : OMSK, biofilm, resistensi bakteri, respon klinis, terapi antibiotika topikal

Biofilm and bacterial resistance relationship with clinical response to topical antibiotic therapy on benign chronic suppurative otitis media

Abstract

Background : Therapy in Omsk is conservative. The increased resistance of bacteria that cause Omsk is one of the factors that lead to therapeutic failure Omsk caused by the ability of bacteria to form a biofilm. Biofilm is an important mechanism of resistance to antibiotics. The bacteria that cause the most and have the ability to form biofilm in Omsk is *Pseudomonas aeruginosa* and *Staphylococcus aureus*. The objectives of this study was to prove the formation of biofilms in bacteria culture in isolation from Omsk culture and its influence on the clinical response to topical antibiotic therapy on benign Omsk.

Methods : prospective cohort study design. Omsk patient study subjects. Discard the middle ear cultured, performed resistance tests and examinations biofilm. The risk factor in the river or pond bathing habits, habits scrape the ears, and a history of ISPA obtained from the check list. Statistical test using Chi Square test.

Results : There were 35 subject patients Omsk. Most female sex (51.43%), a high school education (88.57%), mean age 15 to 25 years (51.43%), and professional students (40%). The results of bacterial culture is most prevalent *Pseudomonas aeruginosa* (42.9%), a positive examination by *pseudomonas aeruginosa* biofilm as many (28.6%). Positive results of biofilm resistance against TB as many (57.1%). Results of analysis Chi Square test was not obtained significant relationship of biofilm ($p = 0.112$), the habit of swimming pond / river ($p = 1.000$), the habit of cleaning the ears ($p = 0.171$), history of respiratory infection ($p = 0.171$), and risk factors for MDR ($p = 1.000$) on the clinical response.

Conclusion : There were positive with the etiology of bacterial biofilms of *Pseudomonas aeruginosa* highest, but there is no influence of bacterial resistance, biofilm formation, bathing habits, customs and history of ISPA nosing recurrent ear against

PENDAHULUAN

Otitis media supuratif kronik (OMSK) adalah infeksi kronik mukoperiosteum pada kavum timpani dan mastoid dengan manifestasi otorea melalui membran timpani yang perforasi.¹ *World Health Organization* (WHO) menyatakan otorea minimal 2 minggu sudah termasuk OMSK,^{2,3} Kolegium THT Indonesia menyetujui batas waktu OMSK minimal otorea selama 2 bulan terjadi terus menerus atau hilang timbul.⁴ Prevalensi OMSK di seluruh dunia diperkirakan melibatkan 65–330 juta orang.² Pasien OMSK di Indonesia sebanyak 25% dari kunjungan rawat jalan THT di rumah sakit.⁵ Dampak yang sering timbul akibat OMSK adalah kurang pendengaran yang menyebabkan gangguan komunikasi, masalah pendidikan, dan menurunkan kualitas hidup pasien.² Pendekatan terapi pada OMSK benigna adalah konservatif, meliputi pembersihan telinga (*ear toilet*), dan pemberian antibiotik baik topikal atau sistemik.¹

Meningkatnya angka resistensi bakteri penyebab OMSK merupakan salah satu faktor yang menyebabkan kegagalan terapi OMSK.² Mekanisme resistensi bakteri disebabkan oleh mutasi adaptif pada gen target, modifikasi target antibiotik, dan peningkatan enzim modifikasi atau degradasi yang membuat agen antimikroba menyimpang. Resistensi bakteri secara klasik dimediasi oleh perubahan genetik, Kemampuan bakteri untuk membentuk biofilm selama proses infeksi merupakan mekanisme penting terjadinya resistensi antibiotik.⁶ Bakteri penyebab terbanyak pada OMSK adalah *Pseudomonas aeruginosa* dan *Staphylococcus aureus* 3, kedua bakteri tersebut mempunyai kemampuan untuk membentuk biofilm.⁷

Biofilm adalah lapisan matriks polisakarida yang berisi kumpulan mikroorganisme atau bakteri di dalamnya dan menempel pada sebuah substrat.⁶ Bakteri pembentuk biofilm mendapatkan kekebalan terhadap terapi antibiotik melalui barier fisik atau perubahan fisiologis. Matriks ekstraseluler bakteri pembentuk biofilm akan mereduksi penetrasi antibiotik ke dalam bakteri, berkurangnya kecepatan tumbuh dan perubahan kondisi fisiologis bakteri dalam biofilm akan membuat organisme lebih tahan terhadap antibiotik. Bahan kimia pada biofilm telah terbukti mengganggu aktifitas peptida antimikroba dan memudahkan timbulnya kekebalan.⁶

the patient's clinical response in Omsk. Didapatkan bakteri biofilm positif dengan etiologi bakteri terbanyak *Pseudomonas aeruginosa*.

Keywords : Omsk, biofilms, bacterial resistance, clinical response, topical antibiotic therapy

METODE

Desain penelitian kohort prospektif pada pasien OMSK dengan perforasi sentral atau marginal berusia 15–60 tahun. Pengambilan sampel dengan cara *consecutive sampling*. Pasien telah ditentukan sebanyak 35. Semua pasien diambil sekret telinga tengah, dilakukan pemeriksaan resistensi bakteri dan pemeriksaan biofilm. Dilakukan wawancara untuk mengetahui faktor risiko seperti kebiasaan mandi, kebiasaan membersihkan telinga, riwayat ISPA, dan diberi terapi antibiotik topikal selama 2 minggu dengan edukasi.

TABEL 1
Distribusi umur, jenis kelamin, pendidikan dan pekerjaan

Variabel	Distribusi	
	Frekuensi	Persentasi
Umur		
15 – 25 tahun	18	51,43
26 – 35 tahun	3	8,57
36 – 45 tahun	9	25,71
46 – 55 tahun	4	11,43
56 – 65 tahun	1	2,86
Jenis kelamin		
Laki-laki	17	48,57
Perempuan	18	51,43
Pendidikan		
SLTP	3	8,57
SLTA	31	88,57
S1	1	2,86
Pekerjaan		
Ibu rumah tangga	9	25,71
Pelajar	14	40,00
Petani	2	5,71
PNS	1	2,86
Swasta	9	25,71

Analisis deskriptif dilakukan untuk data demografis pasien. Analisis inferensial dilakukan untuk menilai hubungan biofilm, resistensi bakteri, riwayat kebiasaan mandi, riwayat membersihkan telinga, dan riwayat ISPA berulang dengan respon klinis terapi konservatif pada OMSK benigna. Besar risiko (*Risk Ratio/RR*) dengan interval kepercayaan CI 95%, dan

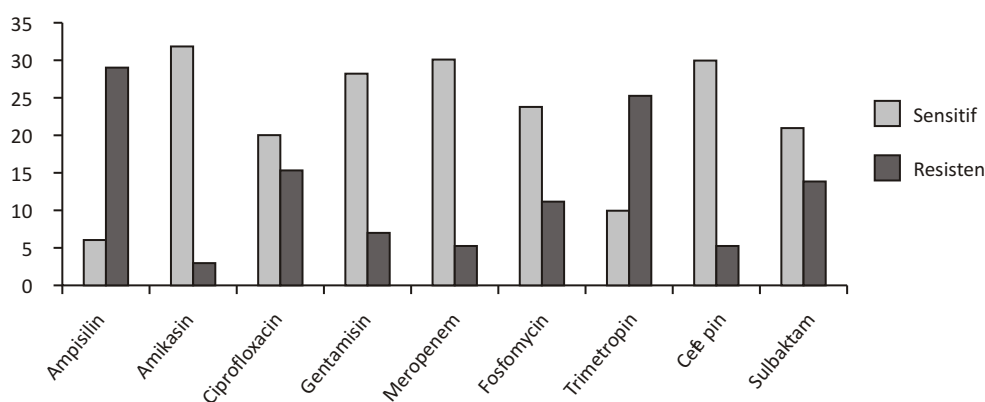
<5%. Protokol penelitian telah disetujui oleh Komisi Etik Penelitian Kedokteran FK UNDIP/RSUP Dr. Kariadi Semarang.

HASIL

Hasil analisis penelitian disajikan dalam tabel-tabel.

TABEL 2
Bakteri penghasil biofilm

Bakteri	Biofilm (+)		Biofilm (-)		Total	
	N	%	N	%	N	%
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	10	(28,6)	5	(14,3)	15	(42,9)
<i>Staphylococcus aureus</i>	2	(5,7)	1	(2,9)	3	(8,6)
<i>Klebsiella pneumonia</i>	2	(5,7)	1	(2,9)	3	(8,6)
<i>Bulcholderia cepacia</i>	1	(2,9)	2	(5,7)	3	(8,6)
<i>Proteus mirabilis</i>	2	(5,7)	0	(0)	2	(5,7)
<i>Providencia stuartii</i>	0	(0)	2	(5,7)	2	(5,7)
<i>Streptococcus viridan</i>	1	(2,9)	1	(2,9)	2	(5,7)
<i>Acinebacter baumannii</i>	0	(0)	1	(2,9)	1	(2,9)
<i>Eschericia coli</i>	1	(2,9)	0	(0)	1	(2,9)
<i>Staphylococcus</i>	0	(0)	1	(2,9)	1	(2,9)
<i>Staphylococcus marneri</i>	0	(0)	1	(2,9)	1	(2,9)
<i>Streptococcus haemoliticus</i>	1	(2,9)	0	(0)	1	(2,9)



Gambar 1. Grafik Kultur dan Sensitifitas kuman

TABEL 3
Bakteri biofilm terhadap kejadian MDR

Bakteri	MDR (+)		MDR (-)		Total	
	N	%	N	%	N	%
Biofilm (+)	13	(37,1)	7	(20,0)	20	(57,1)
Biofilm (-)	10	(28,6)	5	(14,3)	15	(42,6)

TABEL 4
Hubungan bakteri Biofilm (+), kebiasaan mandi, membersihkan telinga, ISPA berulang dan resistensi bakteri (MDR) dengan respon klinis

Faktor risiko	Respon Klinis		p	RR	CI 95%
	-	+			
Biofilm					
+	18	2	0,112	1,350	0,917 – 1,987
-	10	5			
Kebiasaan Mandi di kolam					
+	3	1	1,000	1,292	0,24 – 8159
-	25	6			
Kebiasaan Mengorek telinga					
+	21	3	0,171	1,375	0,858 – 2,204
-	7	4			
ISPA Berulang					
+	21	3	0,171	1,375	0,858 – 2,204
-	7	4			
Resistensi (MDR)					
+	18	5	1,000	0,939	0,674 – 1,309
-	10	2			

PEMBAHASAN

Rentang usia pasien OMSK pada penelitian ini 15-25 tahun sebanyak 18(51,43%) pada rentang usia tersebut merupakan usia sekolah. Subjek sebagai pelajar sebanyak 14(40%) dengan tingkat pendidikan tertinggi SLTA 31(88,57%), laki-laki dan perempuan hampir sama dimana wanita 18(51,43%) dan pria 17(48,57%). Hasil penelitian dengan hasil yang serupa pernah dilakukan di RSUP Dr. Kariadi tahun 2013 yaitu laki-laki 13 dan wanita

16 dengan rentang usia < 31 tahun.⁸

Jenis bakteri terbanyak yang ditemukan pada penelitian ini adalah *Pseudomonas aeruginosa* (42,9%), *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumonia*, dan *Burkholderia cepacia* masing-masing (8,6%), *Streptococcus viridans*, *Providencia stuartii* dan *proteus mirabilis* sebanyak (5,7%), terendah ditemukan *Streptococcus haemoliticus*, *Escherichia coli*, *Acinobacter baumannii* dan *Staphylococcus marneri* masing-masing (2,9%).

Hasil penelitian ini ditemukan 15(42,9%) dari

Pseudomonas aeruginosa sebanyak 10(28,6%) membentuk biofilm dan *Staphylococcus aureus* dari 3(8,6%) membentuk 2(5,7%) biofilm positif. Hasil ini sesuai dengan penelitian Lampikoski yang menemukan bakteri biofilm terbanyak pada OMSK adalah *Pseudomonas aeruginosa*,⁹ ini didapatkan total bakteri sebanyak 20(57,3%) membentuk biofilm. Hasil tersebut sesuai dengan penelitian sebelumnya yang membuktikan bahwa 83% bakteri dari swap telinga pada pasien OMSK anak-anak dan 80% biopsi kavum timpani pada dewasa mampu membentuk biofilm.¹⁰

Hasil uji sensitifitas beberapa antibiotik pada penelitian ini didapatkan resistensi antibiotik Ampisilin (penisilin) 29(82,9%), Trimethoprim sulfamethoxazole 25(71,4%), Ciprofloxacin (quinolon) 15(42,9%), Sulbaktam (beta-laktamase inhibitor) 14(40,0%), Fosfomicin 11(31,4%), Gentamisin 7(20%), Meropenem 5(14,3%) dan cefepin 5(14,3%). Hasil penelitian ini sama dengan penelitian di Semarang.¹⁴

Subjek dengan bakteri biofilm positif memiliki respon klinis negatif sebanyak 18 (64,3%) sedangkan biofilm negatif memiliki respon klinis negatif sebanyak 10 (35,7%) yang secara statistik tidak berbeda ($p=0,112$). Penurunan sensitivitas bakteri pembentuk biofilm terhadap antibiotik disebabkan karena penetrasi antibiotik yang lambat.⁹ Perbedaan penelitian ini dengan penelitian sebelumnya adalah penelitian ini membuktikan keterlibatan biofilm dalam kejadian resistensi bakteri.¹¹

Hasil penelitian ini secara statistik tidak terdapat hubungan bermakna antara kebiasaan mandi dengan respon klinis ($p=1,000$). Penelitian berbeda tentang kejadian OMSK oleh Mazharul Shaheen (2010) didapatkan hasil kebiasaan mandi mempunyai hubungan yang signifikan terhadap kejadian OMSK ($p<0,001$).¹²

Hasil penelitian ini menunjukkan tidak ada hubungan antara kebiasaan membersihkan telinga baik menggunakan *cotton bud*, lidi, bulu ayam dan sejenisnya terhadap respon klinis ($p=0,17$). Penggunaan alat yang tidak steril memungkinkan adanya kontaminasi polutan ke dalam telinga tengah dari alat yang digunakan yang secara tidak langsung diduga berpengaruh terhadap respon klinis.

Hasil penelitian ini didapatkan respon klinis negatif pada subjek yang mempunyai gejala ISPA berulang ($p=0,171$). Penelitian hubungan ISPA berulang terhadap respon klinis belum pernah dilakukan. Penelitian berbeda yang dilakukan Yan Zhang (2013) didapatkan kejadian ISPA berulang secara signifikan berpengaruh terhadap kejadian OMSK ($p<0,001$).¹³

Keterbatasan penelitian ini adalah tidak dilakukan kultur sensitifitas ofloxacin yang dipakai sebagai terapi antibiotik, pemeriksaan MSCT scan untuk mengetahui keadaan telinga tengah dan keterlibatan kolestatoma.

SIMPULAN

Bakteri terbanyak penyebab OMSK adalah *Pseudomonas aeruginosa* dan membentuk biofilm. Tidak ada hubungan antara bakteri pembentuk biofilm dengan respon klinis terapi antibiotika topikal, resistensi bakteri, kebiasaan mengorek telinga, kebiasaan mandi dan riwayat ISPA berulang terhadap respon klinis pada pasien OMSK. Perlu penelitian lanjutan tentang efek terapi antibiotika topikal yang tersedia terhadap respon klinis terapi OMSK dan faktor-faktor resiko lain yang melibatkan bakteri pembentuk biofilm, khususnya *pseudomonas aeruginosa*.

DAFTAR PUSTAKA

- Browning GG, Merchant SN, Kelly G, Swan IR, Canter R, McKerrow WS. Chronic otitis media. In: Gleeson M, Browning GG, Burton MJ, Clarke R, Lund VJ, Jones NS, et al., editors. Scott-Brown's otorhinolaryngology head and neck surgery. Great Britain: Hodder Arnold; 2008. p. 3395-438.
- Acuin J. Chronic suppurative otitis media: Burden of illness and management options. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2004.
- Helmi. Otitis media supuratif kronik. In: Helmi, editor. Otitis media supuratif kronik: Pengetahuan dasar, terapi medik, mastoidektomi, timpanoplasti. Jakarta: Balai Penerbit Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia; 2005. p. 55-68.
- Verhoeff M, van-der-Veen EL, Rovers MM, Sanders EAM, Schilder AGM. Chronic suppurative otitis media: A review. Int J Ped Otolaryngol. 2006;70:1-12.
- Hafizah, Qamariah N, Budiarti LY. Perbandingan sensitivitas bakteri aerob penyebab otitis media supuratif kronik tipe benigna aktif tahun 2008 dan 2012. Berkala Kedokteran. 2013;9(1):65-71.
- Gunasekera H, Morris PS, McIntyre P, Craig JC. Management of children with otitis media: A summary of evidence from recent systematic reviews. J Paed Child Health. 2009;45:554-63.
- Woodfield G, Dugdale A. What is the most effective antibiotic regime for chronic suppurative otitis media in children? Int Child Health Rev Coll. 2008;27(3):1-5.
- Hung CS, Henderson JP. Emerging concepts of biofilms in infectious diseases. Missouri Medicine. 2009;106(4):292-6.
- Lampikoski H, Aarnisalo AA, Jero J, Kinnari TJ. Mastoid biofilm in chronic otitis media. Otol Neurotol. 2012;33:785-8.
- Khalili H, Soltani R, Afhami S, Dashti-Khavidaki S, Aljani B. Antimicrobial resistance pattern of Gram-negative bacteria of nosocomial origin at a teaching hospital in the Islamic Republic of Iran. East Mediterr Health J. 2012;18(2):172-7.
- Massa HM, Crips A.W, Lehman D. Otitis media: viruses, bacteria, biofilms and vaccines. MJA. 2009;191(9):44-4
- Shaheen M, Raquib A, Ahmad SM. Chronic suppurative otitis media and its association with socio-economic factors among rural primary school children of Bangladesh. Indian J Otolaryngol Head Neck Surg. 2012;64(1):3641.
- Zhang Y, Xu M, Zhang J, Zeng L, Wang Y, Zheng QY. Risk factors for chronic and recurrent otitis media: A meta-analysis. PLoS ONE. 2014;9(1):e86397.
- Hidayat I. Faktor-faktor risiko yang berhubungan dengan kejadian Multidrug Resistent Organism pada otomastoiditis kronik di RSUD Dr. Kariadi Semarang [Penelitian Akhir]. Semarang: Universitas Diponegoro; 2013.