

OTO RHINO LARYNGOLOGICA INDONESIANA

ISSN 0216 - 3667

INDONESIAN JOURNAL OF OTORHINOLARYNGOLOGY - HEAD AND NECK SURGERY

Vol. 42 No. 2 Juli - Desember Tahun 2012

Official Publication of the Indonesian Otorhinolaryngology Head and Neck Surgery Society



Pengaruh kedalaman dan lama menyelam terhadap ambang-dengar penyelam tradisional dengan barotrauma telinga

Perbedaan sensitivitas tetes telinga antibiotik terhadap *Pseudomonas aeruginosa* pada otitis media supuratif kronik

Gangguan pendengaran pada sindroma LEOPARD

Efektifitas imunoterapi terhadap gejala, temuan nasoendoskopik dan kualitas hidup pasien rinosinusitis alergi

Ekspresi cyclooxygenase-2 (COX-2) pada penderita rinosinusitis kronis

Gambaran fungsi penghidu dengan *Sniffin' sticks* pada pasien rinitis alergi

Prevalensi refluks laringofaring pada bayi laringomalasia primer

Pengaruh tonsilektomi terhadap ukuran dan ekspresi IL-6 tonsil lingualis pada pasien OSA

Pengaruh kemoterapi *neoadjuvant* terhadap LMP1 dan rasio CD4+/CD8+ pada karsinoma nasofaring tak-berdiferensiasi

Bedah sinonasal endoskopik angiofibroma nasofaring belia:
laporan seri kasus berbasis bukti (*evidence based*)

Otorhinolaryngologica Indonesiana

SUSUNAN REDAKSI

Pemimpin Umum/Penanggung jawab:
Prof. Dr. Bambang Hermani, SpTHT-KL(K)

Wakil Pemimpin Umum/Wakil Penanggung jawab:
DR.Dr. Ratna D. Restuti, SpTHT-KL(K)

Pemimpin Redaksi:
Dr. Endang Ch. Mangunkusumo, SpTHT-KL(K)

Wakil Pemimpin Redaksi:
DR. Dr. Dini Widiarni, Msc, SpTHT-KL(K)

Redaksi Pelaksana:
Dr. Niken L. Poerbonegoro, SpTHT-KL, Dr. Ika D. Mayangsari, SpTHT-KL

Dewan Redaksi:
Dr. Elvie Zulka, SpTHT-KL; Dr. Mirta H. Reksodiputro, SpTHT-KL; DR. Dr. Retno S. Wardani, SpTHT-KL (K); Dr. Rahmanofa Yunizaf, SpTHT-KL, Dr. Fauziah Fardizza, SpTHT-KL; Dr. Harim Priyono, SpTHT-KL; Prof. DR. Dr. Jenny Bashiruddin, Sp.THT-KL (K)

Mitra Bestari:
Dr. Alfian F.Hafil, SpTHT-KL (K)-Jakarta; Prof. Dr. Bambang Hermani, Sp.THT-KL (K)-Jakarta; Dr. Damayanti Soetjipto, Sp.THT-KL (K)-Jakarta; Prof. Dr. Helmi, SpTHT-KL-Jakarta; Dr. Lina Lasminingrum, SpTHT-KL (K) M.Kes-Bandung; Dr. Marlinda Adham, SpTHT-KL (K)-Jakarta; Dr. Nina Irawati, SpTHT-KL (K)-Jakarta; Prof. Dr. Nurbaiti Iskandar, SpTHT-KL (K)-Jakarta; DR. Dr. Ratna Anggarini, SpTHT-KL (K)-Bandung; DR. Dr. Ratna D. Restuti, SpTHT-KL (K)-Jakarta; Dr. Ronny Suwento, SpTHT-KL (K)-Jakarta; Prof. Dr. Soepomo Sukardono, SpTHT-KL (K)-Yogyakarta; Prof. Dr. Sri Harmadji, SpTHT-KL (K)-Surabaya; DR. Dr. Susyana Tamin, Sp.THT-KL (K)-Jakarta; Dr. Syahrial M. Hutahuruk, Sp.THT-KL (K)-Jakarta; Prof.DR. Dr. Teti Madiadipoera, SpTHT-KL (K)-Bandung; Prof. Dr. Thaufiq S.Boesoire, SpTHT-KL (K)-Bandung; DR. Dr. Trimartani, SpTHT-KL (K)-Jakarta; Dr. Widayat Alviandi, SpTHT-KL (K)-Jakarta; Prof. DR. Dr. Widodo Ario Kentjono, SpTHT-KL (K)-Surabaya; Dr. Zaniil Musa, SpTHT-KL (K)- Jakarta

Sekretaris Redaksi:
Tri Agustin

INFORMASI UMUM

Alamat Redaksi: d/a RS THT Proklamasi
Jl. Proklamasi no. 43, Jakarta 10430
Telepon : 021-3910434/021-3910701
Faksimili : 021-3912144
e-mail : orl_indonesia@yahoo.com

Informasi Berlangganan:

Jurnal ORLI diterbitkan sebanyak 2 nomor pertahun dengan harga berlangganan sebagai berikut:

- Mahasiswa Kedokteran/Akper Rp. 50.000/tahun
- Mahasiswa Pascasarjana Rp. 100.000/tahun
- Dokter/Sarjana lainnya Rp. 120.000/tahun
- Luar negri US\$ 30/tahun

Jurnal ORLI dapat juga dibeli secara eceran scharga Rp. 75.000 per buah.

Majalah ORLI menerima iklan mengenai produk yang berhubungan dengan kedokteran dan kesehatan seperti obat, alat kedokteran atau rumah sakit. Untuk keterangan lebih lanjut, hubungi alamat redaksi ORLI.

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, ciprofloxacin 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%), ciprofloxacin (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 ciprofloxacin 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. Ciprofloxacin 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.¹

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.¹

Diperkirakan prevalensi OMSK benigna (OMSKB) di negara berkembang sebesar 5-10%. Di Vietnam pada tahun 1995 ditemukan prevalensi sebanyak 6,86%.² Di Indonesia, berdasarkan hasil survei epidemiologi di 7 propinsi tahun 1994-1996 didapatkan prevalensi OMSKB sebanyak 3,8%.¹ Menurut Sudarman³ 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%.^{3,4} 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.⁵ 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%.^{6,7} *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.⁸

Pengobatan OMSK pada umumnya menggunakan tetes telinga antibiotik karena lebih efektif dibandingkan dengan antibiotik sistemik.⁹ 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*.

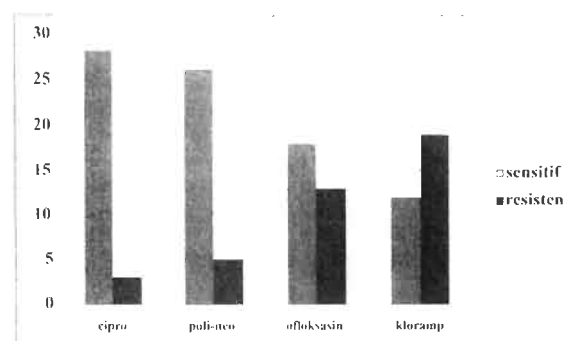
Analisis data dilakukan dengan *Cochran test* untuk menentukan perbedaan sensitivitas keempat antibiotik, kemudian dilakukan analisis *post hoc* untuk mengetahui tetes telinga antibiotik mana yang paling sensitif terhadap *Pseudomonas aeruginosa*.

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 Tong¹⁰ 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.^{4,11} 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.¹² 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.⁸

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 peresepan yang salah dapat menyebabkan flora normal menjadi patogen dan menyebabkan mikroorganisme yang awalnya sensitif menjadi resisten.¹³ Jang dan Park⁶ 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, mastoidectomy, 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 kronik (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.

Laporan Kasus**Gangguan pendengaran pada sindroma LEOPARD****Semiramis Zizlavsky, Ronny Suwento, Dina Alia**Departemen Ilmu Kesehatan Telinga Hidung Tenggorok – Bedah Kepala Leher
Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia – Rumah Sakit Dr. Cipto Mangunkusumo
Jakarta**ABSTRAK**

Latar belakang: Sindroma Leopard merupakan kasus yang jarang ditemukan dan dari publikasi yang ada, hingga saat ini hanya terdapat 200 kasus di seluruh dunia. Sindroma Leopard merupakan singkatan dari *Lentiginos multipel, Electrocardiographic conduction, Ocular hypertelorism, Pulmonary stenosis, Abnormality of genitalia, Retardation of growth and sensorineural Deafness*. Kelainan ini disebabkan oleh mutasi gen PTPN11 dengan gambaran klinis yang khas. **Tujuan:** Kasus ini diajukan agar spesialis THT mengenali gejala sindroma Leopard yang dapat melibatkan gangguan pendengaran berupa *sensorineural hearing loss* (SNHL) sehingga tidak terjadi keterlambatan dalam penatalaksanaan. **Kasus:** Perempuan berusia 29 tahun dengan lentiginosa multipel, skoliosis dan defek septum atrium. Ia memiliki 2 anak laki-laki kembar yang salah satunya mengalami kriptorkismus dan anak perempuan usia 10 bulan yang menderita hipertrofi septum asimetris dan juga menderita multipel lentiginosa. Mereka dikonsultasikan ke THT dari bagian kulit RSCM untuk pemeriksaan fungsi pendengaran dengan kecurigaan sindroma Leopard. Pada pemeriksaan audiometri diperoleh hasil pada ibu berupa tuli konduktif ringan (40 dB) telinga kanan akibat perforasi membran timpani. Dua orang anak kembar menunjukkan hasil tuli saraf di atas frekuensi 4000 Hz. Pemeriksaan *Brainstem Evoked Response Audiometry* (BERA) pada anak perempuan menunjukkan tuli saraf ringan (40 dB) di telinga kanan. Genogram menunjukkan kelainan autosom dominan. **Penatalaksanaan:** Tindak lanjut berupa pemeriksaan pendengaran secara berkala dianggap penting untuk mendeteksi terjadinya awitan lambat. **Kesimpulan:** SNHL merupakan salah satu manifestasi sindroma Leopard yang perlu diperiksa untuk mendeteksi terjadi awitan lambat.

Kata kunci: *Sensorineural hearing loss* (SNHL), sindroma Leopard, lentiginosa multipel.

ABSTRACT

Background: Leopard syndrome is a rare case, only around 200 cases has been reported worldwide. Leopard syndrome is abbreviation for *multipel Lentiginos, Electrocardiographic conduction, Ocular hypertelorism, Pulmonary stenosis, Abnormality of genitalia, Retardation of growth, and sensorineural Deafness*. This disorder suggests a possible relation between PTPN11 gene mutations and distinct clinical features. **Purpose:** This case is presented so that ENT specialists could identify signs and symptoms of Leopard Syndrome which manifest as *sensorineural hearing loss* (SNHL). **Case:** We report a 29 year old woman with multiple lentiginos, scoliosis and atrial septal defect. She has 4 year old twin boys, one of them has cryptorchidism and a 10 month old girl with asymmetric septal hypertrophy and they also have multipel lentiginos. They were referred to ENT Department for auditory function screening since Leopard syndrome is suspected. The audiometry of the mother reveals mild conductive deafness (40 dB) in right ear due to tympanic membrane perforation. Audiometry of the twin boys reveals sensorineural hearing loss above 4000 Hz frequency. Brainstem Evoked Response Audiometry (BERA) of the daughter

reveals mild sensorineural hearing loss (40 dB) on right ear. Genogram shows that the disorders is dominant autosomal inherited. **Management:** Periodic auditory examination for sensorineural hearing loss is recommended since delayed onset could occur. **Conclusion:** Sensorineural hearing loss is a manifestation of Leopard syndrome that should be assessed early and periodically to detect delayed onset.

Keywords: Sensorineural hearing loss (SNHL), Leopard syndrome, generalized lentiginosa.

Alamat korespondensi: Semiramis Zizlavsky, email: miragipsy@yahoo.com

PENDAHULUAN

Gorlin seperti yang dikutip oleh Sarkozi¹ menyatakan sindroma Leopard ini merupakan akronim kelainan yang dapat mengenai beberapa organ.

Sindroma Leopard merupakan sebuah akronim yang berasal dari *Lentigines multipel, Electrocardiographic conduction, Ocular hypertelorism, Pulmonary stenosis, Abnormality of genitalia, Retardation of growth, sensorineural Deafness*. Sindroma ini dikenal juga sebagai sindroma lentiginosa multipel, sindroma Moynahan, lentiginosa profusa dan lentiginosa kardiomiopati progresif.¹⁻³

Sindroma Leopard dilaporkan pertama kali oleh Zeisler dan Becker pada tahun 1936, yang ditemukan pada seorang perempuan berumur 24 tahun dengan lentiginosa multipel yang terus bertambah sejak lahir hingga usia pubertas, pektus karinatum, hipertelorisme dan prognatisme. Sindroma Leopard sangat jarang ditemukan dan hingga saat ini dilaporkan tidak lebih dari 200 kasus di dunia. *Sensorineural hearing loss* (SNHL) merupakan manifestasi klinik yang paling sedikit ditemukan pada sindroma Leopard, yaitu sebanyak 15-25%.^{1,4}

Patofisiologi penyakit ini masih belum diketahui. Dari beberapa penelitian yang dilaporkan, diduga terjadi mutasi gen PTPN11 (Shp2) pada 90% kasus sindroma Leopard. Penyakit ini tidak dipengaruhi jenis kelamin.⁵

Diagnosis sindroma Leopard dapat ditegakkan dengan melakukan pemeriksaan lengkap seperti pemeriksaan kardiologi, genito-urinaria, evaluasi neurologi dan pemeriksaan pendengaran.¹

Sindroma Leopard diturunkan secara autosomal dominan dengan karakteristik yang bervariasi, seperti postur tubuh pendek, dismorfisme wajah,

kelainan jantung dan lesi hiperpigmentasi kulit khususnya lentiginosa multipel dan *café-au-lait spots* (wajah/tubuh penuh dengan bercak-bercak coklat). Voron seperti dikutip oleh Sarkozi¹ mengelompokkan gejala penyakit ke dalam sembilan kategori, yaitu abnormalitas kulit, jantung, genito-urinaria, endokrin, defek neurologik, dismorfisme kepala-wajah, tubuh pendek, anomali tulang dan riwayat keluarga yang diturunkan secara autosomal dominan. Ia mengatakan diagnosis klinis sindroma Leopard ditegakkan saat timbulnya lentiginosa multipel dan 2 dari gejala di atas. Jika tidak ditemukan lentiginosa maka kriteria diagnosis berupa 3 gejala dengan riwayat keluarga terdekat mengalami sindroma Leopard.

Pasien dengan sindroma Leopard lentiginosa multipel dan kelainan jantung membutuhkan pemeriksaan fisik secara menyeluruh. Tuli sensorineural dapat timbul seiring dengan bertambahnya usia sehingga diperlukan pengawasan ketat selama masa kanak-kanak karena diagnosis yang terlambat dapat mengganggu perkembangan neuropsikomotor dan proses belajar. Gangguan pendengaran dapat dideteksi sejak lahir atau masa kanak-kanak, namun demikian gangguan pendengaran dapat timbul setelah dewasa.^{1,4,5}

Pemeriksaan uji molekular seperti *direct sequencing* diperlukan untuk menegakkan diagnosis. Digilio seperti yang dikutip oleh Sarkozi¹ menyatakan diagnosis sindroma Leopard pada 1 tahun pertama kelahiran dapat dicurigai dengan munculnya 3 gejala, termasuk dismorfisme wajah dan *café-au-lait spots*.^{1,4}

Identifikasi mutasi gen PTPN11 merupakan standar baku emas penegakan diagnosis sindroma Leopard. Pemeriksaan laboratorium meliputi analisis molekular mutasi gen PTPN11 dan mutasi gen RAF1. Penatalaksanaan sindroma Leopard

berdasarkan manifestasi klinis yang timbul.^{1,4}

Kasus ini diajukan agar spesialis THT mengenali gejala sindroma Leopard yang dapat melibatkan gangguan pendengaran berupa SNHL, sehingga tidak terjadi keterlambatan dalam penatalaksanaan.

LAPORAN KASUS

Seorang perempuan usia 29 tahun, memiliki 2 anak laki-laki kembar identik berusia 5 tahun dan seorang anak perempuan berusia 18 bulan. Mereka dikonsulkan dari Departemen Kulit dan Kelamin RSCM untuk mengetahui fungsi pendengaran karena kecurigaan sindroma Leopard. Pasien tidak mengeluhkan adanya gangguan pendengaran dan telinga berdenging. Terdapat riwayat keluar cairan dari telinga kanan sejak kecil. Tidak ada keluhan mual muntah, sakit kepala hebat, pusing berputar dan gangguan keseimbangan.

Pada hampir seluruh permukaan tubuh ibu terdapat bercak coklat sejak berusia 5 tahun, seiring waktu bertambah besar, sebagian berwarna lebih gelap dan jumlah semakin banyak, tidak terdapat gejala gatal, nyeri atau kemerahan.

Pada ibu, riwayat sesak napas, cepat lelah jika beraktivitas, keringat dingin, kebiruan di ujung jari dan bibir, nyeri dada, telapak tangan sering basah disangkal. Tidak ada keluhan gangguan penglihatan. Tidak terdapat keluhan masalah kandungan. Kecerdasan pasien terlihat dalam batas normal, pendidikan terakhir sampai SLTA dan tidak terdapat gangguan interaksi dengan lingkungan sekitarnya.

Kedua anak kembar pasien mengalami gangguan tumbuh kembang. Anak baru bisa berjalan tertatih sekitar usia 15 bulan dan mengucapkan "mama" ketika usia 16 bulan. Saat ini pasien sudah dapat berbicara dengan lancar. Keluhan bercak coklat di tubuh baru muncul saat anak berusia 5 bulan. Berat badan sukar naik, tubuh pasien tampak lebih kecil dibandingkan teman sebayanya. Anak kembar terlihat sangat aktif, sulit berkonsentrasi dan perhatian mudah teralih.

Anak perempuan pasien berusia 10 bulan baru dapat mengeluarkan 1-2 patah kata dan saat ini

sudah bisa berjalan. Sejak lahir berat badan sukar naik dan perawakan tampak lebih kecil dibandingkan anak seusianya. Ditemukan juga bercak kulit yang sama. Seperti juga pada anak kembar laki-lakinya, tidak ditemukan gejala kelainan neurologis, jantung, genitourinaria, endokrin dan skeletal secara pemeriksaan fisik.

Dari pemeriksaan fisik telinga kanan ibu terdapat liang telinga lapang, membran timpani perforasi subtotal, tidak ada sekret. Pemeriksaan audiometri menunjukkan tuli konduktif derajat ringan (40 dB) pada telinga kanan.

Pada telinga kanan dan kiri kedua anak kembar tampak liang telinga lapang, membran timpani utuh. Pemeriksaan audiometri menunjukkan hasil SNHL ringan pada nada tinggi di atas 4000 Hz yaitu 35 dB pada kedua anak kembar. Hasil pemeriksaan *otoacoustic emission* (OAE) pada anak kembar pertama, terdapat gangguan fungsi koklea pada telinga kanan. Pada anak kembar kedua, hasil OAE menunjukkan kedua fungsi koklea baik.

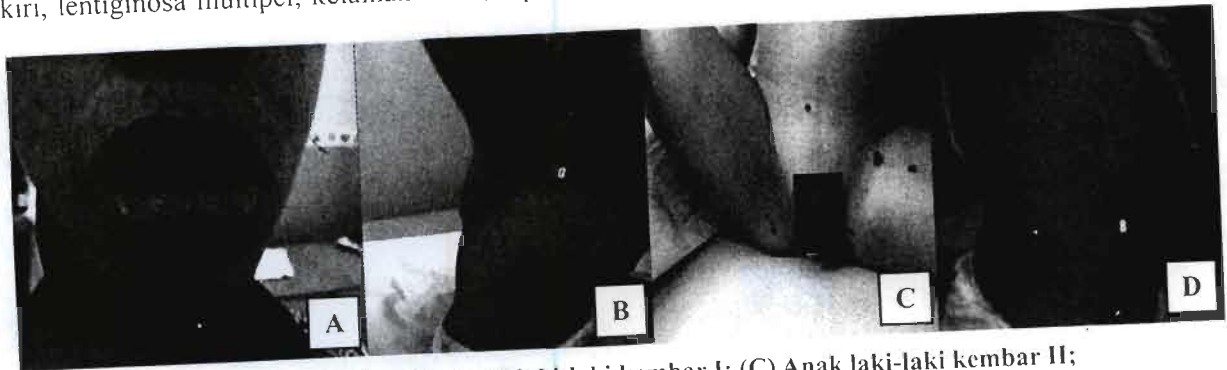
Pada kedua telinga anak perempuan tampak liang telinga lapang dan membran timpani utuh. Pemeriksaan *brainstem evoked response audiometry* (BERA) diperoleh hasil SNHL derajat ringan (40 dB) pada telinga kiri.

Dari riwayat keluarga, salah seorang saudara laki-laki dari pihak ibu memiliki bercak coklat yang sama tetapi jumlahnya sedikit. Nenek dari pihak ibu meninggal dunia pada usia 55 tahun karena penyakit kebocoran jantung dan tidak diketahui apakah memiliki keluhan kulit yang sama. *Pedigree* pada tiga generasi dapat dilihat bahwa pewarisan sesuai dengan autosomal dominan.

Keempat pasien didiagnosis sindroma Leopard, sang ibu memiliki lentiginosa multipel, kelainan jantung berupa ASD dan regurgitasi pulmonar ringan, serta skoliosis. Fungsi pendengaran anak kembar menunjukkan SNHL pada nada tinggi di atas 4000 Hz, lentiginosa multipel. Anak kembar pertama dengan *undescendent testis sinistra* (kriptorkismus), tubuh pendek dan terdapat keterlambatan tumbuh kembang pada kedua anak kembar, didiagnosis dengan *attention deficit*

hyperactive disorder (ADHD). Anak perempuan dengan SNHL derajat ringan (40 dB) pada telinga kiri, lentiginosa multipel, kelainan EKG, hiper-

tropi septum jantung asimetris, hipertelorisme okular, tubuh pendek, dan keterlambatan tumbuh kembang.



Gambar 5: (A). Ibu; (B) Anak laki-laki kembar I; (C) Anak laki-laki kembar II; (D) Anak ketiga, perempuan.

Ketiga anak perlu dipantau fungsi pendengaran secara berkala untuk evaluasi fungsi pendengaran dan perkembangan kemampuan komunikasi pada anak ke-3. Pentingnya evaluasi pendengaran pada ibu dengan kemungkinan terjadinya infeksi telinga berulang yang dapat menyebabkan perburukan fungsi pendengaran.

DISKUSI

Pada makalah ini dilaporkan kasus sindroma Leopard yang terjadi pada sebuah keluarga dengan 3 generasi yang terdiri dari ibu, 2 anak laki-laki kembar, 1 anak perempuan dan nenek dari ibu. Berdasarkan kepustakaan sindroma Leopard dapat terjadi karena mutasi gen PTPN11. Penyakit ini tidak dipengaruhi oleh perbedaan jenis kelamin, hal ini sesuai dengan kejadian pada keluarga ini, yang terjadi pada perempuan maupun laki-laki.⁵

Pemeriksaan audiometri ibu menunjukkan tuli konduktif derajat ringan (40 dB) telinga kanan. SNHL pada nada tinggi di atas 4000 Hz pada kedua anak kembar. Pemeriksaan *brainstem evoked response audiometry* (BERA) didapat hasil SNHL derajat ringan (40 dB) pada telinga kiri. Berdasarkan kepustakaan dikatakan bahwa manifestasi klinik yang paling sedikit ditemukan pada sindroma Leopard adalah SNHL sebanyak 15-25%.^{1,4}

Pada awalnya pasien datang hanya dengan keluhan bercak hiperpigmentasi pada kulitnya ke Departemen Kulit Kelamin, tanpa disertai keluhan

lain. Setelah dilakukan pemeriksaan lebih lanjut pada ibu dan anak-anaknya ditemukan kelainan multi organ. Berdasarkan kriteria diagnostik Voron, keluarga ini didiagnosis sebagai sindroma Leopard. Identifikasi awal diperlukan terutama pada kasus yang mengancam jiwa yang melibatkan kardiovaskular. Pada kasus ini ibu dan anak perempuan mengalami kelainan jantung dalam tahap dini sehingga komplikasi lanjut seperti kardiomiopati dapat dicegah dengan penatalaksanaan yang sesuai. Gangguan jantung yang paling sering ditemukan pada sindroma Leopard adalah kardiomiopati hipertropik yang dapat mengancam jiwa dan merupakan penyebab kematian mendadak.¹

Penatalaksanaan secara multidisiplin, konseling genetik dan observasi periodik sangat diperlukan pada kasus sindroma Leopard yang terjadi pada keluarga ini mengingat banyaknya organ yang terlibat dan pewarisan genetik dengan pola autosomal dominan. Hal ini seperti yang diungkapkan dalam kepustakaan yang mengatakan bahwa pada sindroma Leopard harus dilakukan pemeriksaan fungsi pendengaran secara periodik untuk deteksi dini terjadinya SNHL. Bila sudah terjadi SNHL dapat ditatalaksana dengan penggunaan alat bantu dengar atau pemasangan implan koklea apabila alat bantu dengar tidak bermanfaat. Prognosis penyakit sangat dipengaruhi oleh kelainan multi organ yang dialami serta tingkat keparahannya, deteksi dini dan tatalaksana secara

multidisiplin.^{1,4}

Pada kasus ini belum dilakukan pemeriksaan genetik terutama PTPN 11 dan RAF1. Pemeriksaan ini sebenarnya dapat memberikan kepastian diagnosis sindroma Leopard. Namun, penapisan mutasi genetik terutama dianjurkan pada pasien yang tidak memenuhi kriteria diagnostik Voron untuk sindroma Leopard.⁶

Sebelum anak lahir disarankan untuk melakukan edukasi kepada orang tua, seperti menjelaskan mekanisme kejadian dan berulangnya sindroma Leopard pada janin dan risiko berulang dalam keluarga. Penting juga meninjau perjalanan penyakit dan manifestasi klinik sindroma Leopard yang juga merupakan variasi manifestasi.⁷

Dapat disimpulkan bahwa kelainan kulit dapat menjadi penanda awal timbulnya sindroma Leopard. SNHL merupakan salah satu manifestasinya sehingga diperlukan kewaspadaan dokter THT dalam mengidentifikasi sedini mungkin dan melakukan pemeriksaan pendengaran secara berkala untuk mencegah terjadinya awitan lambat dan komplikasi lanjut. Bila terdiagnosis dini akan lebih mudah untuk ditangani, sehingga prognosis menjadi lebih baik.

DAFTAR PUSTAKA

1. Sarkozy A, Digilo MC, Dallapiccola B. Leopard syndrome. *Orphanet J Rare Dis* 2008; 3(13):1-8.
2. Pickering D, Laski B, MacMillan D, Rose V. Little Leopard Syndrome. *Arch Dis Child* 1971; 46:1-6.
3. Thanh AD, Pharm HC, Bessis D, Puso C, Guilhou JJ, Dereure O. A novel PTPN11 gene mutation in a patient with Leopard Syndrome. *Arch Dermatol* 2007; 143(9):1210-1.
4. Chu HS, Chung HS, Ko MH, Kim HJ, Ki CS, Chung WH, et al. Syndromic hearing loss in association with PTPN11-Related disorder: the experience of cochlear implantation in a child with Leopard syndrome. *Clin Exp Otorhinolaringol* 2011;1-4.
5. Cerqueira RS, Belda W, Machado MCR, Romiti AR, Oliviera ZNP, Romiti R. Do you know this syndrome? *Ann Bras Dermatol* 2006; 81(6):595-7.
6. Sarkozy A, Conti E, Cristina Digilio M, Marino B, Morini E, Pacileo G, et al. Clinical and molecular analysis of 30 patients with multipel lentigines Leopard syndrome. *J Med Genet* 2004; 41:1-6.
7. Teek R. The genetic causes of early onset hearing loss in Estonian children. Estonia : Council of the Faculty of Medicine University of Tartu, 2010. p. 1-114.