



Gambaran Histopatologi Telinga Tengah Tikus Model Otitis Media Supuratif Kronis yang Diinduksi oleh Bakteri *Pseudomonas aeruginosa* (Studi terhadap Ketebalan Membran Timpani, Kerusakan Epitel, Derajat Inflamasi, dan Sklerosis)

Cut Triannisa Sharitsa^{1*}, Devira Zahara², Devi Nafilah Yuzar³, Taufik Ashar⁴

¹⁻⁴Program Studi Ilmu Kesehatan Telinga Hidung Tenggorok Bedah Kepala Leher, Universitas Sumatera Utara, Indonesia

Email: tyasharitsa@gmail.com¹, d3_z@yahoo.com², devinafilah@yahoo.co.id³, taufik.ashar@usu.ac.id⁴

*Penulis Korespondensi: tyasharitsa@gmail.com

Abstract. Chronic suppurative otitis media (CSOM) is a persistent inflammatory condition of the middle ear characterized by long-standing tympanic membrane perforation and continuous or recurrent otorrhea. The condition is most commonly associated with bacterial infection, particularly *Pseudomonas aeruginosa*, which plays a major role in chronic disease progression and tissue damage. This experimental study aimed to evaluate the histopathological features of middle ear tissue in a rat model of CSOM induced by *P. aeruginosa*. The research employed a post-test only control group design using male Wistar (*Rattus norvegicus*) rats divided into two groups: a Sham group (S1) and an induced group (S2). CSOM was induced through bilateral tympanic membrane perforation followed by transcanal inoculation of 0.1 cc bacterial suspension at a concentration of 1×10^8 CFU, which was repeated after one week and observed for three weeks. Histopathological evaluation was conducted using hematoxylin-eosin staining, focusing on tympanic membrane thickness, mucosal epithelial damage, degree of inflammatory response, and connective tissue sclerosis. The findings revealed significant differences in all evaluated parameters between the two groups ($p \leq 0.005$, with a large effect size), indicating successful establishment of a reproducible CSOM animal model for further pathological and therapeutic studies.

Keywords: Chronic Suppurative Otitis Media; Histopathology; *Pseudomonas Aeruginosa*; Tympanic Membrane; Wistar Rat.

Abstrak. Otitis media supuratif kronis (OMSK) merupakan kondisi peradangan kronis pada telinga tengah yang ditandai dengan perforasi membran timpani yang menetap serta otore yang berlangsung lama atau berulang. Kondisi ini umumnya disebabkan oleh infeksi bakteri, terutama *Pseudomonas aeruginosa*, yang berperan penting dalam progresivitas penyakit dan kerusakan jaringan. Penelitian eksperimental ini bertujuan untuk mengevaluasi gambaran histopatologi jaringan telinga tengah pada model tikus OMSK yang diinduksi oleh *P. aeruginosa*. Penelitian menggunakan desain post-test only control group dengan hewan coba tikus putih jantan strain Wistar (*Rattus norvegicus*) yang dibagi menjadi dua kelompok, yaitu kelompok Sham (S1) dan kelompok induksi (S2). Induksi OMSK dilakukan melalui perforasi bilateral membran timpani diikuti inokulasi transkanal suspensi bakteri sebanyak 0,1 cc dengan konsentrasi 1×10^8 CFU, yang diulang satu minggu kemudian, serta diamati selama tiga minggu. Evaluasi histopatologi dilakukan menggunakan pewarnaan hematoksin-eosin dengan parameter ketebalan membran timpani, kerusakan epitel mukosa, derajat inflamasi, dan tingkat sklerosis jaringan ikat. Hasil penelitian menunjukkan adanya perbedaan yang signifikan pada seluruh parameter antara kedua kelompok ($p \leq 0,005$ dengan ukuran efek besar), yang mengonfirmasi keberhasilan pembentukan model OMSK pada hewan coba untuk penelitian patologi dan pengembangan terapi lebih lanjut.

Kata kunci: Histopatologi; Membran Timpani; Otitis Media Supuratif Kronis; *Pseudomonas Aeruginosa*; Tikus Wistar.

1. LATAR BELAKANG

Otitis media ditandai dengan inflamasi pada membran mukosa telinga tengah, yang termasuk sel udara mastoid, rongga telinga tengah, dan antrum mastoid. Insidensi otitis media akut (OMA) pada 15 negara regio cakupan World Health Organization (WHO) pada tahun 2012 mencapai 709 juta kasus setiap tahun dengan 51% kasus terjadi pada usia di bawah 5 tahun. Insidensi otitis media supuratif kronis (OMSK) mencapai 31 juta kasus. Di Eropa Barat

prevalensi otitis media diperkirakan sebesar 0,2–0,6% dari seluruh populasi. Di negara-negara berkembang diperkirakan prevalensinya lebih tinggi yaitu sejumlah 2–4%. Otitis media dikaitkan dengan berbagai komplikasi berupa gangguan pendengaran yang seharusnya dapat dicegah dan juga dapat mengakibatkan komplikasi hingga intrakranial seperti meningitis dan abses serebri. Hal ini dapat disebabkan oleh terapi yang tidak adekuat atau tidak tepat. Angka kejadian otitis media yang mengakibatkan gangguan pendengaran mencapai angka 30,82 per 10.000 kasus. Setiap tahun sebanyak 21.000 orang meninggal dunia akibat komplikasi dari otitis media (Assiri et al., 2024; Khairkar et al., 2023; Larrosa et al., 2025; Monasta et al., 2012).

Sebuah studi pada tikus model otitis media yang diinduksi oleh bakteri *Pseudomonas aeruginosa* 0,1 mililiter 1×10^8 Colony Forming Unit (CFU) transtimpani melalui perforasi membran timpani, menunjukkan bahwa terdapat perubahan pada histopatologi telinga tengah tikus yang ditandai dengan peningkatan ketebalan membran timpani, inflamasi dan edema di submukosa, degenerasi dan deskuamasi epitel mukosa serta inflamasi pada mukosa kavum timpani. Penelitian lain juga menunjukkan perubahan histopatologi telinga tengah tikus model otitis media yaitu terdapat penebalan membran timpani yang signifikan, kerusakan membran epitel dan inflamasi sel dari jaringan ikat. Endotoksin lipopolisakarida yang terdapat di dinding sel bakteri dapat menginisiasi proses inflamasi yang menginduksi mediator inflamasi seperti sitokin pro inflamasi Tumor Necrosis Factor- α (TNF- α), interleukin-1 β (IL-1 β), interleukin-6 (IL-6), dan interleukin-8 (IL-8) yang berperan terhadap onset dan keberlangsungan inflamasi (Birdane et al., 2014; Kaya et al., 2019; Şahin et al., 2022).

Pada kasus OMSK, bakteri terbanyak penyebabnya adalah *Pseudomonas aeruginosa*. Sebuah studi di Surabaya menunjukkan hasil bahwa dari 31 kasus OMSK, sebanyak 24 kasus (66,67%) disebabkan oleh bakteri *P. aeruginosa*. *Pseudomonas aeruginosa* memang sering dianggap sebagai kuman penyebab OMSK, namun penelitian di Iraq dengan total sampel sebanyak 298 pasien penderita OMA menunjukkan hasil bahwa terdapat 9% (27 orang) mengalami OMA yang disebabkan oleh infeksi *Pseudomonas aeruginosa*. Hal ini sejalan dengan sebuah studi di Inggris yang meneliti hasil kultur cairan telinga penderita OMA antara bulan Januari 2008 hingga Desember 2018 yang mencakup cairan telinga dari 7.200 pasien yang menunjukkan hasil bahwa organisme terbanyak penyebab OMA pada studi ini adalah *Staphylococcus aureus* (25%), diikuti oleh *Pseudomonas aeruginosa* (24,4%). Bakteri ini memiliki kemampuan membentuk biofilm sehingga mengakibatkan meningkatnya resistensi antibiotik (Artono et al., 2025; Mohammed & Abdullah, 2020; Nawaz et al., 2023).

Resistensi bakteri telah banyak meningkat pada era di mana persebaran antibiotik terlalu banyak diberikan. Penelitian di sebuah rumah sakit di Shanghai, China menunjukkan bahwa bakteri *Pseudomonas aeruginosa* yang diisolasi dari cairan telinga tengah pasien terbukti menunjukkan resistensi yang tinggi terhadap antibiotik yaitu levofloksasin (42,5%), siprofloksasin (40%), dan seftriakson (30%). *Pseudomonas aeruginosa* memiliki kebutuhan nutrisi yang minimal untuk bertahan dan relatif resisten terhadap antibiotik, serta memiliki kemampuan untuk bertahan hidup dengan menciptakan relung melalui aktivitas nekrosis enzim ekstraselulernya. Relung tersebut terdiri dari epitel yang rusak, sirkulasi yang terganggu, dan jaringan yang tidak aktif yang melindungi organisme dari mekanisme pertahanan inang normal dan agen antibiotik. Antibiotik kuinolon topikal merupakan terapi utama untuk pengobatan OMSK, namun sering dikaitkan dengan kegagalan pengobatan jangka panjang akibat adanya biofilm dan resistensi antibiotik (Gupta et al., 2020; Hura et al., 2025; Shirai & Preciado, 2019; J. Xu et al., 2021).

Gambaran histopatologi telinga tengah merupakan dasar penting untuk memahami perjalanan penyakit dan menilai keberhasilan model hewan coba OMSK. Tikus memiliki tipe sel histologi telinga tengah dan sistem mukosiliari yang serupa dengan telinga tengah manusia, sehingga merupakan hewan model yang sesuai untuk mempelajari perubahan jaringan akibat infeksi *P. aeruginosa*. Oleh karena ulasan singkat yang telah dipaparkan di atas, peneliti tertarik untuk meneliti gambaran histopatologi jaringan telinga tengah tikus model otitis media supuratif kronis yang diinduksi oleh *Pseudomonas aeruginosa*, yang ditinjau dari ketebalan membran timpani, kerusakan epitel mukosa, inflamasi mukosa, dan sklerosis jaringan ikat, dibandingkan dengan kondisi telinga tengah normal.

2. KAJIAN TEORITIS

Otitis media supuratif kronis (OMSK) merupakan inflamasi kronis telinga tengah dan rongga mastoid lebih dari dua bulan yang ditandai dengan perforasi membran timpani persisten disertai otore. Patogenesis OMSK berawal dari infeksi saluran napas atas yang mengganggu sistem mukosiliari tuba Eustachius, memudahkan kolonisasi bakteri, dan memicu kaskade inflamasi melalui aktivasi Toll-Like Receptor (TLR) serta pelepasan sitokin pro-inflamasi seperti IL-8, TNF, dan IL-6. Infeksi berulang menyebabkan perforasi membran timpani yang tidak kunjung sembuh dan perubahan histopatologi pada jaringan telinga tengah, meliputi peningkatan ketebalan membran timpani, kerusakan epitel mukosa, infiltrasi sel inflamasi (neutrofil, makrofag), serta sklerosis jaringan ikat akibat mineralisasi dan akumulasi kolagen

hialin. Patogen paling dominan pada OMSK adalah *Pseudomonas aeruginosa*, yang memiliki mekanisme virulensi kompleks melalui pembentukan biofilm, *quorum sensing*, sistem sekresi tipe 2 dan 3, serta modifikasi lipopolisakarida dan flagelin untuk menghindari respons imun inang sekaligus mempertahankan inflamasi kronis.

Model hewan coba tikus (*Rattus norvegicus*) galur Wistar relevan digunakan dalam penelitian OMSK karena histologi telinga tengahnya serupa dengan manusia, bula timpani yang besar memudahkan inokulasi transtimpani, dan perjalanan infeksi *Pseudomonas aeruginosa* pada tikus meniru kondisi klinis OMSK pada manusia. Berbagai penelitian eksperimental sebelumnya membuktikan bahwa induksi *P. aeruginosa* melalui perforasi membran timpani secara konsisten menimbulkan gambaran histopatologi OMSK, antara lain infiltrasi neutrofil dan makrofag pada fase awal, diikuti penebalan membran timpani dengan edema jaringan fibrosa, peningkatan sel goblet, pembentukan kelenjar baru, serta vakuolisasi dan efusi pada fase kronik. Gambaran-gambaran tersebut menjadi dasar evaluasi dalam penelitian ini untuk membandingkan histopatologi jaringan telinga tengah dengan ketebalan membran timpani, kerusakan epitel mukosa, derajat inflamasi mukosa, dan derajat sklerosis jaringan ikat antara kelompok tikus yang diinduksi *P. aeruginosa* dengan kelompok Sham sebagai kontrol.

3. METODE PENELITIAN

Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental hewan (*animal experimental*) dengan desain *post-test only control group* menggunakan tikus putih *Rattus norvegicus* galur Wistar jantan berusia 2–3 bulan dengan berat badan 200–300 gram. Besar sampel dihitung menggunakan rumus Federer dengan tambahan antisipasi *loss to follow up*, menghasilkan minimal 6 telinga tikus per kelompok. Sampel dibagi secara acak menjadi dua kelompok: kelompok Sham (S1) sebagai kontrol sehat tanpa induksi dan kelompok yang diinduksi *Pseudomonas aeruginosa* tanpa terapi (S2) sebagai representasi model OMSK. Instrumen penilaian yang digunakan adalah mikroskop cahaya dengan sediaan jaringan telinga tengah yang diwarnai hematoksilin-eosin (HE), dengan variabel yang diukur mencakup ketebalan membran timpani, kerusakan epitel mukosa, derajat inflamasi mukosa, dan derajat sklerosis jaringan ikat, masing-masing dalam skala ordinal. Setelah aklimatisasi selama 7 hari, bakteri *P. aeruginosa* ATCC diinkubasi pada media *blood agar* selama 24 jam lalu diencerkan dalam saline hingga konsentrasi 1×10^8 CFU. Pada kelompok S2, membran timpani tikus diperforasi 50% secara bilateral kemudian diinjeksikan 0,1 cc suspensi bakteri secara transkanal; prosedur yang sama diulang satu minggu kemudian. Selanjutnya tikus diobservasi tanpa terapi selama

tiga minggu, dan dinyatakan terinfeksi bila tampak sekret pada liang telinga. Setelah periode pengamatan, tikus dieutanasia, jaringan telinga tengah kiri difiksasi dalam formalin 10%, didekalsifikasi dengan EDTA 2,5%, ditanam dalam blok parafin, dipotong setebal 5 μm , lalu diwarnai HE. Penilaian histopatologi dilakukan secara *blind* oleh dua ahli patologi anatomi pada minimal 3–4 lapangan pandang per sampel. Data dianalisis menggunakan SPSS Statistics 22 dengan uji Kruskal-Wallis dilanjutkan uji *post-hoc* Dunn–Bonferroni untuk perbandingan antar kelompok (nilai $p < 0,05$ dianggap signifikan), serta koefisien Kappa Cohen untuk menilai kesesuaian antar-penilai.

4. HASIL DAN PEMBAHASAN

Uji Kesesuaian (Kappa)

Penilaian histopatologis terhadap perubahan membran timpani pada tikus model otitis media supuratif kronis merupakan proses yang melibatkan interpretasi subjektif. Untuk menjamin validitas dan reproduktibilitas data, dilakukan analisis kesepakatan antara dua penilai independen yang terkalibrasi menggunakan koefisien Kappa Cohen untuk empat parameter utama, yaitu derajat peningkatan ketebalan membran timpani, derajat kerusakan epitel, derajat inflamasi, dan derajat sklerosis, pada seluruh 36 telinga tikus yang dinilai.

Tabel 1. Uji Kesesuaian Antar-Penilai (Inter-Rater Reliability) Penilaian Histopatologi Membran Timpani.

Variabel	Exact agreement, n (%)	Cohen's Kappa (κ)	95% IK (p)	Interpretasi
Ketebalan membran	35 (97,2)	0,955	0,871–1,000 ($<0,001$)	Sangat kuat
Kerusakan epitel	35 (97,2)	0,958	0,878–1,000 ($<0,001$)	Sangat kuat
Inflamasi	36 (100)	1,000	1,000–1,000 ($<0,001$)	Sempurna
Sklerosis	36 (100)	1,000	1,000–1,000 ($<0,001$)	Sempurna

Evaluasi reliabilitas antar-penilai menunjukkan tingkat kesepakatan yang sangat tinggi pada seluruh parameter. Parameter ketebalan membran dan kerusakan epitel mencapai kesepakatan absolut pada 35 dari 36 kasus (97,2%) dengan nilai $\kappa = 0,955$ dan $\kappa = 0,958$ (keduanya $p < 0,001$), yang berdasarkan kriteria Landis dan Koch (1977) berada pada kategori almost perfect agreement. Parameter inflamasi dan sklerosis menunjukkan konsistensi sempurna (100%, $\kappa = 1,000$; $p < 0,001$). Seluruh nilai Kappa yang diperoleh ($>0,95$) mengonfirmasi bahwa protokol penilaian histopatologis pada penelitian ini memiliki

reliabilitas antar-penilai yang sangat kuat, sehingga mendukung validitas dan objektivitas data untuk analisis selanjutnya.

Ketebalan Membran Timpani

Distribusi derajat ketebalan membran timpani pada kelompok Sham (S1) dan kelompok yang diinduksi *Pseudomonas aeruginosa* (kelompok sakit, S2) disajikan pada Tabel 2.

Tabel 2. Distribusi Derajat Ketebalan Membran Timpani, n (%).

Kelompok	Tidak ada	Ringan	Sedang	Berat
Sham (S1)	6 (100)	0	0	0
Sakit (S2)	0	0	4 (66,7)	2 (33,3)

Kelompok Sham (S1) menunjukkan profil ketebalan membran timpani yang sepenuhnya normal, dengan seluruh tikus (100%) berada pada kategori tidak ada penebalan. Sebaliknya, kelompok sakit (S2) yang diinduksi *Pseudomonas aeruginosa* menunjukkan penebalan pada seluruh sampel, didominasi kategori sedang (66,7%) dan diikuti kategori berat (33,3%). Uji post-hoc Dunn dengan koreksi Bonferroni menunjukkan bahwa perbandingan kelompok Sham (S1) versus kelompok sakit (S2) mencapai signifikansi statistik ($p < 0,001$) dengan ukuran efek rank-biserial sebesar -1,000 (besar), yang mengindikasikan bahwa skor ketebalan membran timpani pada kelompok Sham secara sistematis lebih rendah dibandingkan kelompok yang diinduksi. Temuan ini memvalidasi bahwa induksi berhasil menciptakan perubahan struktural membran timpani yang berbeda nyata dibandingkan kondisi fisiologis normal.



Gambar 1. Gambaran Membran Timpani Normal pada Kelompok Sham (S1) (Tanda Panah Kuning; Pembesaran 100×).



Gambar 2. Membran Timpani dengan Peningkatan Ketebalan Berat (Tanda Panah Kuning) pada Kelompok Sakit (S2) yang Diinduksi *Pseudomonas aeruginosa* (Pembesaran 100×).

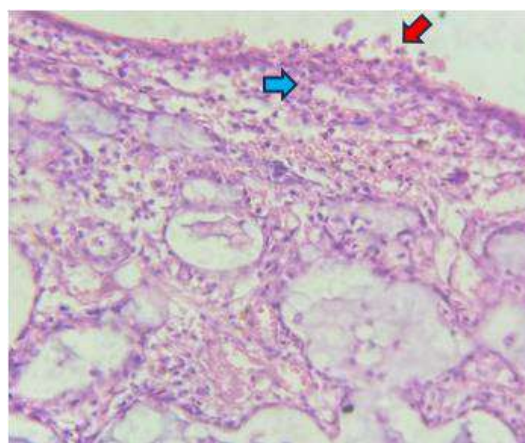
Derajat Kerusakan Epitel

Distribusi derajat kerusakan epitel disajikan pada Tabel 3.

Tabel 3. Distribusi Derajat Kerusakan Epitel, n (%).

Kelompok	Tidak ada	Ringan	Sedang	Berat
Sham (S1)	6 (100)	0	0	0
Sakit (S2)	0	0	4 (66,7)	2 (33,3)

Kelompok Sham (S1) menunjukkan profil kerusakan epitel yang sepenuhnya normal, dengan seluruh tikus (100%) berada pada kategori tidak ada kerusakan. Sebaliknya, kelompok sakit (S2) menunjukkan distribusi kerusakan epitel yang paling berat, dengan dua pertiga tikus (66,7%) berada pada kategori sedang dan sisanya (33,3%) pada kategori berat. Uji post-hoc Dunn dengan koreksi Bonferroni untuk perbandingan kelompok Sham (S1) versus kelompok sakit (S2) mencapai signifikansi statistik ($p < 0,001$) dengan ukuran efek rank-biserial -1,000 (besar). Hal ini menunjukkan bahwa induksi *Pseudomonas aeruginosa* menyebabkan kerusakan integritas epitel mukosa telinga tengah yang berbeda nyata dibandingkan kondisi normal.



Gambar 3. Kerusakan Epitel Berat pada Kelompok Sakit (S2) Ditandai dengan Hilangnya Sebagian Pelapis Epitel (Tanda Panah Merah) serta Infiltrasi Sel-Sel Radang (Tanda Panah Biru) (Pembesaran 400×).

Derajat Inflamasi

Distribusi derajat inflamasi disajikan pada Tabel 4.

Tabel 4. Distribusi Derajat Inflamasi, n (%).

Kelompok	Tidak ada	Ringan	Sedang	Berat
Sham (S1)	4 (66,7)	2 (33,3)	0	0
Sakit (S2)	0	0	2 (33,3)	4 (66,7)

Kelompok Sham (S1) menunjukkan profil inflamasi paling ringan, dengan mayoritas tikus (66,7%) tidak menunjukkan tanda inflamasi dan sisanya (33,3%) hanya mengalami inflamasi ringan. Sebaliknya, kelompok sakit (S2) yang diinduksi *Pseudomonas aeruginosa* menunjukkan distribusi derajat inflamasi yang berat, dengan 33,3% pada kategori sedang dan 66,7% pada kategori berat. Uji post-hoc Dunn dengan koreksi Bonferroni untuk perbandingan kelompok Sham (S1) versus kelompok sakit (S2) mencapai signifikansi statistik ($p=0,004$) dengan ukuran efek rank-biserial -1,000 (besar). Temuan ini memvalidasi bahwa induksi berhasil menciptakan respons inflamasi patologis yang berbeda nyata dibandingkan kondisi fisiologis normal.

Derajat Sklerosis

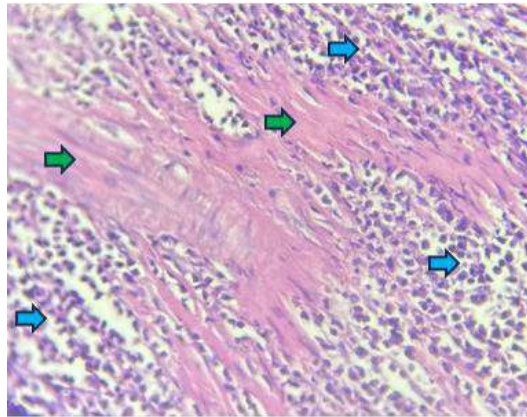
Distribusi derajat sklerosis disajikan pada Tabel 5.

Tabel 5. Distribusi Derajat Sklerosis, n (%).

Kelompok	Tidak ada	Ringan	Sedang	Berat
Sham (S1)	6 (100)	0	0	0
Sakit (S2)	0	4 (66,7)	2 (33,3)	0

Kelompok Sham (S1) menunjukkan profil tanpa sklerosis, dengan seluruh tikus (100%) berada pada kategori tidak ada sklerosis. Sebaliknya, kelompok sakit (S2) menunjukkan variasi

derajat sklerosis dengan dua pertiga tikus (66,7%) pada kategori ringan dan sisanya (33,3%) pada kategori sedang. Uji post-hoc Dunn dengan koreksi Bonferroni untuk perbandingan kelompok Sham (S1) versus kelompok sakit (S2) mencapai signifikansi statistik ($p=0,005$) dengan ukuran efek rank-biserial -1,000 (besar). Hal ini memvalidasi bahwa induksi *Pseudomonas aeruginosa* menimbulkan respons fibrotik jaringan yang berbeda nyata dibandingkan kondisi fisiologis normal.



Gambar 4. Infiltrasi Sel-Sel Radang Berat (Tanda Panah Biru) pada Kelompok Sakit (S2) yang Disertai Pembentukan Sklerotik (Tanda Panah Hijau) (Pembesaran 400×).

Pada penelitian ini, gambaran histopatologi jaringan telinga tengah direpresentasikan melalui penilaian membran timpani pada empat parameter, yaitu ketebalan membran, kerusakan epitel, inflamasi, dan sklerosis. Dasar interpretasi hasil ini kuat karena reliabilitas antar-penilai sangat tinggi, dengan exact agreement 97,2–100% dan nilai Cohen's Kappa 0,955–1,000. Dengan demikian, perbedaan antara kelompok Sham (S1) dan kelompok yang diinduksi lebih mungkin mencerminkan perubahan biologis yang nyata daripada variasi subjektivitas pengamat.

Pada parameter ketebalan membran timpani, kelompok Sham (S1) menunjukkan gambaran normal seluruhnya, sedangkan kelompok sakit (S2) menunjukkan penebalan paling berat, yaitu 66,7% pada kategori sedang dan 33,3% pada kategori berat. Pola ini sesuai dengan literatur. Lee dkk. pada tahun 2024 menjelaskan bahwa inflamasi telinga tengah mula-mula menimbulkan transformasi dan hiperplasia pada mukosa; bila proses berulang dan menetap, perubahan tersebut dapat berkembang menjadi perubahan kronik yang ireversibel. Szekely dkk. pada tahun 2025 juga menyebutkan bahwa pada OMSK, epitel berubah menjadi lebih tebal, dari epitel kuboid menjadi pseudostratified dengan dominasi sel penghasil mukus, sedangkan lapisan subepitel menjadi fibrotik dan diinfiltrasi sel inflamasi (Lee et al., 2024; Szekely et al., 2025). Pada parameter derajat kerusakan epitel, kelompok sakit (S2) kembali

menunjukkan gambaran paling berat, dengan 66,7% tikus pada kategori sedang dan 33,3% pada kategori berat, berbeda nyata dari kelompok Sham (S1) yang tidak menunjukkan kerusakan epitel. Secara patogenesis, hasil ini relevan dengan sifat *P. aeruginosa*. Studi Neeff dkk. pada tahun 2025 menjelaskan bahwa *P. aeruginosa* dapat memanfaatkan barier epitel yang rusak dan menghasilkan toksin untuk menghindari pertahanan hospes, sehingga infeksi persisten lebih mudah terjadi. Epitel telinga tengah merupakan target awal paparan toksin bakteri dan inflamasi kronik; pada OMSK, inflamasi berkepanjangan menyebabkan penurunan protein tight junction, perubahan diferensiasi epitel, serta kerentanan yang lebih tinggi terhadap invasi patogen (Neeff et al., 2025; Szekely et al., 2025).

Pada parameter inflamasi, kelompok sakit (S2) menunjukkan profil paling berat, dengan 66,7% tikus pada kategori berat, sementara kelompok Sham (S1) mayoritas tanpa inflamasi. Hasil ini sejalan dengan model biologis OMSK oleh *P. aeruginosa*. Khomtchouk dkk. pada tahun 2021 menunjukkan bahwa neutrofil merupakan sel dominan pada tikus model OMSK yang diinduksi *P. aeruginosa*, dan kadar dsDNA pada efusi telinga tengah meningkat nyata selama infeksi kronik. Temuan ini menegaskan bahwa peradangan yang menetap bukan hanya persoalan keberadaan bakteri, tetapi juga akibat respons imun terhadap biofilm kronik (Khomtchouk et al., 2021; Neeff et al., 2025).

Pada parameter sklerosis, kelompok Sham (S1) seluruhnya berada pada kategori tidak ada sklerosis, sedangkan kelompok sakit (S2) menunjukkan 66,7% ringan dan 33,3% sedang. Secara histopatologis, hasil ini sesuai dengan mekanisme remodeling kronik. Szekely dkk. pada tahun 2025 menjelaskan bahwa lapisan subepitel pada otitis media kronik menjadi fibrotik, dengan deposisi kolagen tipe I dan III, neovaskularisasi, serta infiltrasi sel radang kronik, dan menegaskan bahwa TGF- β merupakan pendorong utama remodeling fibrotik melalui proliferasi fibroblas, diferensiasi miofibroblas, dan deposisi matriks ekstraseluler yang akhirnya menimbulkan fibrosis submukosa (Szekely et al., 2025).

Berdasarkan data penelitian ini, perbedaan antara kelompok Sham (S1) dan kelompok OMSK yang diinduksi *Pseudomonas aeruginosa* tampak jelas pada seluruh parameter histopatologi yang dinilai. Kelompok Sham (S1) menunjukkan profil yang mendekati fisiologis, yaitu seluruh tikus berada pada kategori tidak ada untuk ketebalan membran timpani, tidak ada untuk kerusakan epitel, mayoritas tidak ada inflamasi dengan sisanya inflamasi ringan, serta seluruhnya tidak ada sklerosis. Sebaliknya, kelompok sakit (S2) memperlihatkan pergeseran ke arah lesi kronik, yaitu ketebalan membran timpani didominasi kategori sedang hingga berat, kerusakan epitel sedang hingga berat, inflamasi sedang hingga berat, dan sklerosis ringan hingga sedang. Pola ini menunjukkan bahwa induksi *P. aeruginosa* berhasil

mengubah jaringan telinga tengah dari kondisi homeostasis menuju keadaan inflamasi kronik dan remodeling patologis (Khomtchouk et al., 2020; Kurabi et al., 2024; Yuan et al., 2025). Secara histologis, kelompok Sham (S1) merupakan representasi mukosa telinga tengah normal yang tipis dan mempertahankan fungsi pertahanan dasar tanpa tanda remodeling berat. Mukosa telinga tengah normal tersusun atas epitel sederhana kuboid sampai kolumnar rendah dengan peran imun lokal yang terbatas serta hanya sedikit sel sekretorik dan silia. Leffers dkk. menunjukkan bahwa mukosa telinga tengah noninfeksi tampak tipis, sedangkan setelah otitis media terjadi peningkatan ketebalan epitel; pada penyakit kronik, epitel beralih dari monolayer kuboid menjadi epitel lebih tebal, pseudostratified, dan kaya sel goblet, dengan infiltrasi sel imun kronik dan fibrosis subepitel di bawahnya. Dengan demikian, tidak adanya penebalan, kerusakan epitel, dan sklerosis pada kelompok Sham (S1) sangat sesuai dengan gambaran mukosa telinga tengah normal, sedangkan dominasi lesi sedang–berat pada kelompok OMSK mencerminkan perubahan dari mukosa tipis homeostatik menjadi jaringan yang mengalami hiperplasia, metaplasia, infiltrasi imun, dan disfungsi mukosiliar (Lee et al., 2024; Leffers et al., 2024).

5. KESIMPULAN DAN SARAN

Berdasarkan hasil penelitian yang telah dilakukan, dapat disimpulkan bahwa induksi *Pseudomonas aeruginosa* pada telinga tengah tikus melalui perforasi membran timpani bilateral berhasil membentuk model otitis media supuratif kronis yang ditandai dengan perubahan histopatologi yang nyata dan konsisten pada keempat parameter yang dinilai. Ketebalan membran timpani pada kelompok yang diinduksi didominasi kategori sedang (66,7%) hingga berat (33,3%), mencerminkan proses fibrosis dan edema jaringan fibrosa yang progresif akibat inflamasi berkepanjangan. Kerusakan epitel mukosa berkisar dari deskuamasi hingga hilangnya sebagian lapisan epitel secara luas, yang menunjukkan gangguan integritas pertahanan mukosiliari telinga tengah. Secara keseluruhan, seluruh parameter menunjukkan perbedaan yang signifikan dibandingkan kelompok Sham yang memperlihatkan profil histologi normal ($p \leq 0,005$ dengan ukuran efek besar), sehingga model OMSK dalam penelitian ini dinyatakan berhasil terbentuk dan dapat digunakan sebagai dasar penelitian eksperimental lanjutan. Merujuk pada keterbatasan yang ditemukan selama penelitian berlangsung, terdapat beberapa hal yang perlu dipertimbangkan untuk penyempurnaan penelitian selanjutnya. Pertama, perluasan cakupan evaluasi dengan menambahkan parameter bakteriologis dan molekuler, seperti penghitungan jumlah koloni bakteri, konfirmasi pembentukan biofilm, serta

pengukuran kadar sitokin inflamasi termasuk IL-1 β , IL-6, IL-8, TNF- α , dan TGF- β , agar mekanisme patogenesis model OMSK yang diinduksi *P. aeruginosa* dapat dijelaskan secara lebih mendalam dan komprehensif. Di samping itu, peningkatan jumlah sampel pada setiap kelompok sangat dianjurkan guna memperkuat kekuatan statistik dan meningkatkan kemampuan deteksi perbedaan antar kelompok yang lebih halus.

DAFTAR REFERENSI

- Artono, A., Purnami, N., Handoko, E., Widodo, A. D. W., & Juniastuti, J. (2025). *Pseudomonas aeruginosa* in chronic suppurative otitis media. *Infection & Chemotherapy*, 57(1), 63. <https://doi.org/10.3947/ic.2024.0062>
- Assiri, K., Hudise, J., & Obeid, A. (2024). Risk factors for chronic and recurrent otitis media in children: A review article. *Indian Journal of Otolaryngology and Head & Neck Surgery*, 76(1), 1464–1469. <https://doi.org/10.1007/s12070-023-04256-5>
- Beig, S., Khalid, S., & Sharma, S. C. (2020). Radiographic imaging of mastoid in chronic otitis media: Need or tradition? *International Journal of Otorhinolaryngology and Head and Neck Surgery*, 6(9), 1592. <https://doi.org/10.18203/issn.2454-5929.ijohns20203491>
- Bhutta, M. F., Leach, A. J., & Brennan-Jones, C. G. (2024). Chronic suppurative otitis media. *The Lancet*, 403(10441), 2339–2348. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(24\)00259-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(24)00259-9)
- Birdane, L., Muluk, N. B., Cingi, C., Burukoglu, D., Fidan, V., & İncesulu, A. (2014). Evaluation of the efficacy of curcumin in experimentally induced acute otitis media in rats. *Annals of Otology, Rhinology & Laryngology*, 123(5), 325–332. <https://doi.org/10.1177/0003489414525925>
- Bruss, D., & Shohet, J. (2023). Neuroanatomy, ear. *StatPearls—NCBI Bookshelf*.
- Buzi, A., Black, B., & Gluth, M. B. (2020). Chronic ear disease in the modern era: Evolution of treatment, epidemiology, and classification. *ResearchGate*. <https://www.researchgate.net/publication/338753778>
- Cayé-Thomasen, P., & Tos, M. (2002). Histopathologic differences due to bacterial species in acute otitis media. *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology*, 63(2), 99–110. [https://doi.org/10.1016/S0165-5876\(01\)00641-3](https://doi.org/10.1016/S0165-5876(01)00641-3)
- Concha, S., & Hoyos-Bachiloglu, R. (2023). The role of immunity in the development of otitis media. In *Textbook of otitis media: The basics and beyond* (pp. 75–78). Springer International Publishing. <https://doi.org/10.1007/978-3-031-40949-3>
- Davidoss, N. H., Varsak, Y. K., & Santa Maria, P. L. (2018). Animal models of acute otitis media: A review with practical implications for laboratory research. *European Annals of Otorhinolaryngology, Head and Neck Diseases*, 135(3), 183–190. <https://doi.org/10.1016/j.anorl.2017.06.013>
- DeAntonio, R., Yarzabal, J.-P., Cruz, J. P., Schmidt, J. E., & Kleijnen, J. (2016). Epidemiology of otitis media in children from developing countries: A systematic review. *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology*, 85, 65–74. <https://doi.org/10.1016/j.ijporl.2016.03.032>
- Dhingra, P., & Dhingra, S. (2018). Anatomy of ear. In *Diseases of ear, nose, and throat & head and neck surgery* (7th ed., pp. 59–65). Elsevier Health Sciences.

- Ersoy Çallioğlu, E., Berçin, S., Başdemir, G., Kiriş, M., Tatar, İ., Tuzuner, A., Oğuzhan, T., Müderris, T., Sargon, M. F., & Korkmaz, M. H. (2020). The effect of N-acetyl cysteine on biofilm layers in an experimental model of chronic otitis media. *Acta Otorhinolaryngologica Italica*, 40(6), 457–462. <https://doi.org/10.14639/0392-100X-N0996>
- Goycoolea, M. V., García-Matte, R. J., & Gutiérrez, C. (2023). Normal histology of the Eustachian tube, middle ear, and mastoid complex: The mucoperiosteum concept. In *Textbook of otitis media: The basics and beyond* (pp. 75–78). Springer International Publishing. <https://doi.org/10.1007/978-3-031-40949-3>
- Gupta, P., Varshney, S., Kumar, S., Mohanty, A., & Jha, M. (2020). Chronic suppurative otitis media: A microbiological review of 20 years. *Indian Journal of Otology*, 26(2), 59. https://doi.org/10.4103/indianjotol.INDIANJOTOL_141_19
- Harris, A. S., Elhassan, H. A., & Flook, E. P. (2016). Why are ototopical aminoglycosides still first-line therapy for chronic suppurative otitis media? A systematic review and discussion of aminoglycosides versus quinolones. *The Journal of Laryngology & Otology*, 130(1), 2–7. <https://doi.org/10.1017/S0022215115002509>
- Hu, M., Hu, J.-W., He, L., & Li, Y.-S. (2016). Expression of bone modeling markers and formation of bacterial biofilm in middle ear of rats with chronic suppurative otitis media induced by *Pseudomonas aeruginosa*.
- Hullegie, S., Venekamp, R. P., Van Dongen, T. M. A., Hay, A. D., Moore, M. V., Little, P., Schilder, A. G. M., & Damoiseaux, R. A. M. J. (2021). Prevalence and antimicrobial resistance of bacteria in children with acute otitis media and ear discharge: A systematic review. *Pediatric Infectious Disease Journal*, 40(8), 756–762. <https://doi.org/10.1097/INF.0000000000003134>
- Hura, N., Xia, A., & Santa Maria, P. L. (2025). Management strategies for chronic suppurative otitis media and why they fail. *Journal of the Association for Research in Otolaryngology*. <https://doi.org/10.1007/s10162-025-00996-z>
- Jamal, A., Alsabea, A., Tarakme, M., & Safar, A. (2022). Etiology, diagnosis, complications, and management of acute otitis media in children. *Cureus*. <https://doi.org/10.7759/cureus.28019>
- Kaur, R., Morris, M., & Pichichero, M. E. (2017). Epidemiology of acute otitis media in the postpneumococcal conjugate vaccine era. *Pediatrics*, 140(3), e20170181. <https://doi.org/10.1542/peds.2017-0181>
- Kaya, Z., Yayla, M., Cinar, I., Atila, N. E., Ozmen, S., Bayraktutan, Z., & Bilici, D. (2019). Epigallocatechin-3-gallate (EGCG) exert therapeutic effect on acute inflammatory otitis media in rats. *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology*, 124, 106–110. <https://doi.org/10.1016/j.ijporl.2019.05.012>
- Khairkar, M., Deshmukh, P., Maity, H., & Deotale, V. (2023). Chronic suppurative otitis media: A comprehensive review of epidemiology, pathogenesis, microbiology, and complications. *Cureus*. <https://doi.org/10.7759/cureus.43729>
- Khomtchouk, K. M., Joseph, L. I., Khomtchouk, B. B., Kouhi, A., Massa, S., Xia, A., Koliesnik, I., Pletzer, D., Bollyky, P. L., & Santa Maria, P. L. (2021). Treatment with a neutrophil elastase inhibitor and ofloxacin reduces *P. aeruginosa* burden in a mouse model of chronic suppurative otitis media. *NPJ Biofilms and Microbiomes*, 7(1), 31. <https://doi.org/10.1038/s41522-021-00200-z>

- Khomtchouk, K. M., Kouhi, A., Xia, A., Bekale, L. A., Massa, S. M., Sweere, J. M., Pletzer, D., Hancock, R. E., Bollyky, P. L., & Santa Maria, P. L. (2020). A novel mouse model of chronic suppurative otitis media and its use in preclinical antibiotic evaluation. *Science Advances*, 6(33), eabc1828. <https://doi.org/10.1126/sciadv.abc1828>
- Kurabi, A., Dewan, K., Kerschner, J. E., Leichtle, A., Li, J.-D., Santa Maria, P. L., & Preciado, D. (2024). Panel 3: Otitis media animal models, cell culture, tissue regeneration & pathophysiology. *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology*, 176, 111814. <https://doi.org/10.1016/j.ijporl.2023.111814>
- Larrosa, F., Pujol, L., & Hernández-Montero, E. (2025). Chronic otitis media. *Medicina Clínica (English Edition)*, 164(10), 106915. <https://doi.org/10.1016/j.medcle.2025.106915>
- Lee, J., Hong, S. M., Choi, Y. S., Lee, J., Yeo, J. H., Kim, S. S., Lee, J. M., Yon, D. K., & Yeo, S. G. (2024). Narrative review of free radicals and reactive oxygen species in otitis media. *Antioxidants*, 14(1), 3. <https://doi.org/10.3390/antiox14010003>
- Leffers, D., Penxova, Z., Kempin, T., Därr, M., Fleckner, J., Hollfelder, D., Ryan, A. F., Bruchhage, K.-L., Kurabi, A., & Leichtle, A. (2024). Immunomodulatory response of the middle ear epithelial cells in otitis media. *Otology & Neurotology*, 45(3), e248–e255. <https://doi.org/10.1097/MAO.0000000000004096>
- Lieberthal, A. S., Carroll, A. E., & Chonmaitree, T. (2013). The diagnosis and management of acute otitis media. *Pediatrics*, 131(3), e964–e999.
- Luers, J. C., & Hüttenbrink, K. (2016). Surgical anatomy and pathology of the middle ear. *Journal of Anatomy*, 228(2), 338–353. <https://doi.org/10.1111/joa.12389>
- Mescher, A. L. (2021). *Junqueira's basic histology: Text and atlas* (16th ed.). McGraw-Hill Education.
- Mitra, M., Thakare, P. A., Monteiro, B. C., & Amle, D. B. (2021). The role of high-resolution computerized tomography as a diagnostic tool in the evaluation and planning of management of patients with chronic otitis media. *Muller Journal of Medical Sciences and Research*, 12(1), 6–12. https://doi.org/10.4103/mjmsr.mjmsr_30_21
- Mohammed, R. Q., & Abdullah, P. B. (2020). Infection with acute otitis media caused by *Pseudomonas aeruginosa* (MDR) and *Staphylococcus aureus* (MRSA). *Jurnal*, 20, 905–908.
- Monasta, L., Ronfani, L., Marchetti, F., Montico, M., Vecchi Brumatti, L., Bavcar, A., Grasso, D., Barbiero, C., & Tamburlini, G. (2012). Burden of disease caused by otitis media: Systematic review and global estimates. *PLOS ONE*, 7(4), e36226. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0036226>
- Nawaz, S., Smith, M. E., George, R., Dodgson, K., & Lloyd, S. (2023). Changes in antimicrobial resistance in acute otitis media and otitis externa. <https://doi.org/10.1111/coa.14071>
- Neeff, M., Kimita, W., Waldvogel-Thurlow, S., Douglas, R. G., & Biswas, K. (2025). Host–microbe interactions in healthy and CSOM-affected middle ears. *Microorganisms*, 13(2), 339. <https://doi.org/10.3390/microorganisms13020339>

- Onifade, A., Katolo, H. W., Mookerjee, S., & Bhutta, M. F. (2025). Epidemiology of chronic suppurative otitis media: Systematic review to estimate global prevalence. *Journal of Epidemiology and Global Health*, 15(1), 55. <https://doi.org/10.1007/s44197-025-00396-9>
- Park, M. K., & Lee, B. D. (2013). Development of animal models of otitis media. *Korean Journal of Audiology*, 17(1), 9. <https://doi.org/10.7874/kja.2013.17.1.9>
- Qin, S., Xiao, W., Zhou, C., Pu, Q., Deng, X., Lan, L., Liang, H., Song, X., & Wu, M. (2022). *Pseudomonas aeruginosa*: Pathogenesis, virulence factors, antibiotic resistance, interaction with host, technology advances and emerging therapeutics. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, 7(1), 199. <https://doi.org/10.1038/s41392-022-01056-1>
- Şahin, A., Kars, A., Kiliç, K., Sakat, M. S., Köyceğiz, S., & Yildirim, S. (2022). Efficacy of boric acid therapy in a *Pseudomonas aeruginosa*-induced chronic otitis media model in rats. *Cukurova Medical Journal*, 47(3), 1163–1171. <https://doi.org/10.17826/cumj.1126208>
- Schilder, A. G. M., Chonmaitree, T., Cripps, A. W., Rosenfeld, R. M., Casselbrant, M. L., Haggard, M. P., & Venekamp, R. P. (2016). Otitis media. *Nature Reviews Disease Primers*, 2(1), 16063. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2016.63>
- Selcuk, A., Ensari, S., Sargin, A. K., Can, B., & Dere, H. (2008). Histopathological classification of tympanosclerotic plaques. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*, 265(4), 409–413. <https://doi.org/10.1007/s00405-007-0511-x>
- Sheikh, A., Bint-e-Zainab, Shabbir, K., & Imtiaz, A. (2022). Structure and physiology of human ear involved in hearing. In S. Naz (Ed.), *Auditory system—Function and disorders*. IntechOpen. <https://doi.org/10.5772/intechopen.105466>
- Shirai, N., & Preciado, D. (2019). Otitis media: What is new? *Current Opinion in Otolaryngology & Head & Neck Surgery*, 27(6), 495–498. <https://doi.org/10.1097/MOO.0000000000000591>
- Sirota, S. B., Doxey, M. C., Dominguez, R.-M. V., Bender, R. G., Vongpradith, A., Albertson, S. B., Novotney, A., Burkart, K., Carter, A., Abdi, P., & Kyu, H. H. (2025). Global, regional, and national burden of upper respiratory infections and otitis media, 1990–2021: A systematic analysis from the Global Burden of Disease Study 2021. *The Lancet Infectious Diseases*, 25(1), 36–51. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(24\)00430-4](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(24)00430-4)
- Standring, S. (2016). *Gray's anatomy: The anatomical basis of clinical practice* (41st ed.). Elsevier.
- Suwento, R., Alviandi, W., Yasin, F. H., & Bramantyo, B. (2024). Anatomi telinga. In *Buku pendidikan dasar ilmu kesehatan telinga hidung tenggorok bedah kepala leher* (pp. 5–10). UI Publishing.
- Szekely, D., Zara, F., Patrascu, R., Dumitru, C. S., Novacescu, D., Manole, A., Mogoanta, C. A., Iovanescu, D., & Iovanescu, G. (2025). Histopathological and molecular insights into chronic nasopharyngeal and otic disorders in children: Structural and immune mechanisms underlying disease chronicity. *Life*, 15(8), 1228. <https://doi.org/10.3390/life15081228>

- Trinidad, A., Ramírez-Camacho, R., García-Berrocal, J. R., Verdaguer, J. M., Vicente, J., & Daza, R. (2007). Tissular changes induced by *Pseudomonas aeruginosa* in an otitis media rat model with tubal obstruction. *Acta Oto-Laryngologica*, 127(2), 132–137. <https://doi.org/10.1080/00016480600749994>
- Tuon, F. F., Dantas, L. R., Suss, P. H., & Tasca Ribeiro, V. S. (2022). Pathogenesis of the *Pseudomonas aeruginosa* biofilm: A review. *Pathogens*, 11(3), 300. <https://doi.org/10.3390/pathogens11030300>
- Wan Draman, W. N. A., Md Daud, M. K., Mohamad, H., Hassan, S. A., & Abd Rahman, N. (2021). Evaluation of the current bacteriological profile and antibiotic sensitivity pattern in chronic suppurative otitis media. *Laryngoscope Investigative Otolaryngology*, 6(6), 1300–1306. <https://doi.org/10.1002/lio2.682>
- Wood, S. J., Kuzel, T. M., & Shafikhani, S. H. (2023). *Pseudomonas aeruginosa*: Infections, animal modeling, and therapeutics. *Cells*, 12(1), 199. <https://doi.org/10.3390/cells12010199>
- World Health Organization. (2004). *Chronic suppurative otitis media: Burden of illness and management options*. World Health Organization.
- Xu, J., Du, Q., Shu, Y., Ji, J., & Dai, C. (2021). Bacteriological profile of chronic suppurative otitis media and antibiotic susceptibility in a tertiary care hospital in Shanghai, China. *Ear, Nose & Throat Journal*, 100(9), NP391–NP396. <https://doi.org/10.1177/0145561320923823>
- Yuan, V. G., Xia, A., & Santa Maria, P. L. (2025). Chronic suppurative otitis media: Disrupted host-microbial interactions and immune dysregulation. *Frontiers in Immunology*, 16, 1547206. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2025.1547206>