
BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Tuberkulosis Paru

2.1.1 Definisi dan Epidemiologi

Tuberkulosis adalah penyakit menular langsung yang disebabkan oleh bakteri TB (*Mycobacterium tuberculosis*). Sebagian besar bakteri TB menyerang paru-paru, akan tetapi tidak menutup kemungkinan menyerang organ tubuh lain pada sepertiga kasus.¹ Penyakit ini bisa bersifat fatal dalam lima tahun pada lebih dari setengah kasus.⁴ Penyakit tuberkulosis dapat dieliminasi apabila dilakukan pengobatan dengan tepat. Transmisi penyakit ini melalui droplet pernapasan yang keluar dari penderita tuberkulosis paru-paru yang infeksius.⁷

Indonesia adalah penyumbang kasus penderita tuberkulosis terbesar ketiga di dunia, sesudah Cina dan India.^{1,5} Menurut laporan penanggulangan TB global yang dikeluarkan oleh WHO pada tahun 2004, angka insidensi TB pada tahun 2002 mencapai 550.000 kasus (256 kasus/ 100.000 penduduk) dan 46% diantaranya diperkirakan merupakan kasus baru.⁶ Di Indonesia, tuberkulosis merupakan penyakit dengan jumlah penderita tertinggi.⁵

Pada tahun 1995, Survei Kesehatan Rumah Tangga (SKRT) menunjukkan bahwa penyakit tuberkulosis merupakan penyebab kematian ketiga setelah penyakit kardiovaskular dan penyakit saluran pernapasan pada semua kelompok usia dan pertama dari golongan penyakit infeksi. Diperkirakan setiap tahun terjadi 583.000 kasus baru TB dengan angka kematian karena TB sekitar 140.000 kasus. Secara kasar, diperkirakan setiap 100.000 penduduk Indonesia terdapat 130 penderita baru TB paru BTA positif.⁵

2.1.2 Permasalahan Resistensi di Indonesia

Pada simposium resistensi antimikroba di Indonesia, Ida parwati *et al.* dalam penelitiannya di Jawa Barat menyatakan bahwa pada kasus tuberkulosis baru (n= 644) sebanyak 50 pasien resisten terhadap isoniazid. Sebanyak 43 pasien atau 6.7% resisten terhadap rifampisin. Sekitar 28 pasien atau 4.3% resisten terhadap etambutol. Sebanyak 44 pasien atau 6.8% resisten terhadap streptomisin.

Sebanyak 24 orang atau 3.7% mengalami MDR TB (*Multi Drug Resistant Tuberculosis*).⁶

Pada kasus yang sebelumnya pernah terkena tuberkulosis (n=88), sebanyak 32 pasien atau 36.4% resisten terhadap isoniazid. Sebanyak 36 pasien atau 41% resisten terhadap rifampisin. Sebanyak 19 pasien atau 21.6% resisten terhadap etambutol. Sebanyak 16 pasien atau 18.2% resisten terhadap streptomisin. Sebanyak 29 pasien atau 33% mengalami MDR TB.⁶

2.1.3 Klasifikasi Tuberkulosis

Sampai sekarang, belum ada kesepakatan di antara para klinikus, radiolog, patolog dan ahli mikrobiologi tentang keseragaman klasifikasi tuberkulosis. Dari sistem lama diketahui beberapa klasifikasi diantaranya:⁴

1. Pembagian secara patologis
 - a. Tuberkulosis primer (*childhood tuberculosis*)
 - b. Tuberkulosis sekunder (*adult tuberculosis*)
2. Pembagian secara aktivitas radiologis tuberkulosis paru (*Koch Pulmonum*)
 - a. Aktif
 - b. Non-aktif
 - c. *Quiescent* (bentuk aktif yang mulai membaik)

Klasifikasi tuberkulosis yang banyak dipakai di Indonesia adalah berdasarkan aspek klinis, radiologis, dan mikrobiologis:⁴

1. Tuberkulosis paru
2. Bekas tuberkulosis paru
3. Tuberkulosis paru tersangka, yang terbagi dalam :
 - a. Tuberkulosis paru tersangka yang diobati
Di sini sputum BTA negatif, tetapi tanda-tanda lain positif
 - b. Tuberkulosis paru tersangka yang tidak diobati
Di sini sputum BTA negatif dan tanda-tanda lain juga meragukan

Dalam 2-3 bulan, TB tersangka ini sudah harus dipastikan apakah termasuk TB paru aktif atau bekas TB paru. Dalam klasifikasi ini perlu dicantumkan :

1. status bakteriologi
2. mikroskopik sputum BTA
3. biakan sputum BTA
4. status radiologi, kelainan yang relevan untuk tuberkulosis paru
5. status kemoterapi dan riwayat pengobatan dengan obat anti tuberkulosis

WHO 1991 berdasarkan terapi membagi tuberkulosis dalam 4 kategori, yakni:⁴

1. Kategori I
 - Kasus baru dengan sputum positif
 - Kasus baru dengan bentuk TB berat
2. Kategori II
 - Kasus kambuh
 - Kasus gagal dengan sputum BTA positif
3. Kategori III
 - Kasus BTA negatif dengan kelainan paru yang tidak luas
 - Kasus tuberkulosis non-paru selain dari yang disebut kategori I
4. Kategori IV
 - Tuberkulosis kronik

2.1.4 Patogenesis Tuberkulosis

2.1.4.1 Tuberkulosis Primer

Penularan tuberkulosis paru terjadi karena kuman dibatukkan atau dibersinkan keluar menjadi *droplet nuclei* dalam udara.^{1,5,8} Partikel infeksi ini dapat menetap dalam udara bebas selama satu hingga dua jam, tergantung pada ada tidaknya sinar ultraviolet, ventilasi yang buruk, dan kelembaban. Dalam suasana lembab dan gelap, kuman dapat bertahan berhari-hari sampai berbulan-bulan.^{4,5} Kontak dengan penderita, tempat yang kumuh, tempat yang sempit dan tertutup atau dengan ventilasi yang kurang, dan keadaan nutrisi yang kurang dapat meningkatkan risiko infeksi.¹

Bila partikel infeksi ini terisap oleh orang sehat, ia akan melewati jalan napas menuju ke parenkim paru.^{1,4} Bila kuman menetap di jaringan paru maka akan berkembang biak dalam sitoplasma makrofag dan kemudian dapat terbawa ke organ tubuh lain.^{1,4} Akibat efek gravitasi maka tempat predileksi di paru adalah di lobus bawah (tempat umum tuberkulosis primer). Kuman yang bersarang di jaringan paru-paru akan berbentuk sarang tuberkulosis pneumonia kecil dan disebut sarang primer atau fokus *Ghon*. Bila masuk ke arteri pulmonalis maka terjadi penjarangan ke seluruh bagian paru menjadi tuberkulosis milier.¹

Dari sarang primer akan timbul peradangan saluran getah bening menuju hilus (limfangitis lokal), dan juga diikuti pembesaran kelenjar getah bening hilus (limfadenitis regional). Sarang primer limfangitis lokal ditambah dengan limfadenitis regional disebut kompleks primer (*Ranke*). Semua proses ini memakan waktu tiga hingga delapan minggu.¹

Faktor utama dari patogenesis tuberkulosis adalah kemampuan pertahanan tubuh individu, termasuk makrofag dan respon hipersensitivitas tipe lambat. Pada individu yang imunokompeten, kemungkinan untuk berkembangnya penyakit adalah 5-10%.^{1,4} Pada beberapa keadaan, seperti usia yang ekstrim, kerusakan imunitas seluler seperti infeksi HIV, malnutrisi, pemberian kemoterapi, pemakaian steroid jangka panjang, tuberkulosis dapat terjadi.^{1,5}

Makrofag adalah sel utama yang terinfeksi *Mycobacterium tuberculosis*. Patogenesis yang terjadi berupa:⁴

1. Endositosis kuman oleh makrofag dan komplemen akan mengopsonisasi kuman.⁹
2. Replikasi dalam fagosom dengan memblok fusi fagosom dan lisosom.^{10,11}
3. Genetik pejamu dapat mempengaruhi terjadinya penyakit. Pada beberapa orang dengan polimorfisme pada gen NRAMP1, penyakit dapat berkembang dari titik ini tanpa perkembangan respon imun efektif.¹²
4. Setelah tiga minggu infeksi, respon Th1 melawan *M.tuberculosis* memuncak dan mengaktivasi makrofag menjadi bersifat bakterisidal.^{13,14}
5. Sebagai tambahan untuk mendukung makrofag membunuh kuman TB, respon sel Th1 menstimulasi pembentukan granuloma dan nekrosis perkejuan.

2.1.4.2 *Postprimary Tuberculosis* (Tuberkulosis Sekunder)

Makrofag mungkin gagal membunuh kuman secara sempurna, yang kemudian menjadi dorman di dalam makrofag.⁵ *Postprimary tuberculosis* biasanya sebagai hasil dari reaktivasi infeksi primer yang laten, jarang dari infeksi yang berulang pada individu yang telah tersensitisasi sebelumnya.^{1,4} Sekitar 90% dari semua pasien yang terinfeksi cenderung untuk reaktivasi, dan risiko yang terbesar adalah dalam dua tahun pertama setelah infeksi primer atau kondisi immunosupresi.⁸ Tuberkulosis sekunder terjadi karena imunitas (terutama sel T) menurun seperti pada malnutrisi, konsumsi alkohol, penyakit keganasan, diabetes, AIDS, gagal ginjal, dan orang tua.^{1,4}

Proses biasanya dimulai dengan sarang dini di bagian apikal-posterior lobus superior atau inferior.¹ Dalam waktu tiga sampai sepuluh minggu sarang ini menjadi tuberkel. Tergantung dari jumlah dan virulensi kuman serta imunitas pasien, sarang dini ini dapat menjadi:¹

1. direabsorpsi kembali dan sembuh tanpa meninggalkan cacat.
2. sarang yang mula-mula meluas, tetapi segera sembuh dengan serbukan jaringan fibrosis, ada yang menimbulkan perkapuran.

2.1.5 Gejala Klinis

Gejala penyakit TB ada dua yaitu lokal dan sistemik:^{5,8}

- Gejala respiratorik: merupakan gejala lokal. Batuk selama dua minggu atau lebih, batuk darah (hemoptisis), dispnea, dan nyeri dada. Gejala bervariasi tergantung dari luasnya lesi. Jika bronkus tidak terlibat maka tidak akan timbul batuk.
- Gejala sistemik: demam, malaise, keringat malam, anoreksia, dan berat badan menurun

Gejala klinis terbanyak yang terjadi pada penderita TB antara lain:¹

1. Demam. Biasanya bersifat subfebril menyerupai demam influenza. Tetapi terkadang panas dapat mencapai 40-41°C. Serangan demam pertama dapat sembuh sebentar tetapi kemudian dapat timbul kembali. Keadaan ini terjadi terus menerus dan dipengaruhi oleh daya tahan tubuh pasien dan berat ringannya kuman TB yang masuk.

2. Batuk/ batuk darah. Sering ditemukan dan terjadi karena adanya iritasi pada bronkus. Respon batuk diperlukan untuk membuang produk-produk radang keluar. Karena terlibatnya bronkus pada setiap penyakit tidak sama maka mungkin saja batuk baru ada setelah penyakit berkembang dalam jaringan paru (berminggu-minggu sampai berbulan-bulan sejak peradangan yang pertama). Sifat batuk yang terjadi dimulai dengan batuk kering (non-produktif) kemudian setelah timbul peradangan menjadi lebih produktif (menghasilkan sputum). Keadaan lanjut dapat berupa batuk darah akibat pembuluh darah yang pecah. Kebanyakan batuk darah pada tuberkulosis terjadi pada kavitas namun bisa juga terjadi pada ulkus dinding bronkus.
3. Sesak napas. Tidak dirasakan pada penyakit ringan dan akan ditemukan pada penyakit yang sudah lanjut dimana infiltrasi sudah meliputi setengah bagian paru-paru.
4. Nyeri dada. Jarang ditemukan, timbul akibat infiltrasi radang sudah sampai ke pleura sehingga menimbulkan pleuritis. Terjadi gesekan kedua pleura sewaktu pasien menarik dan menghembuskan napas.
5. *Malaise*. Sering ditemukan berupa anoreksia (tidak nafsu makan) akibat dihasilkannya *cachexin* (TNF pada penyakit kronik), sakit kepala, meriang, nyeri otot, dan keringat malam. Gejala malaise ini terjadi semakin lama semakin berat dan terjadi hilang timbul secara tidak teratur.

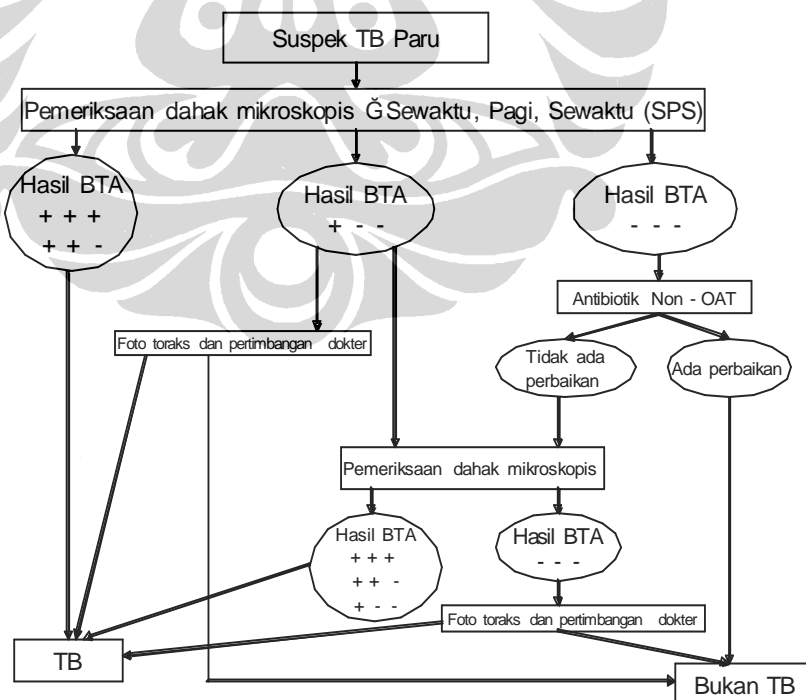
2.1.6 Diagnosis

Diagnosis TB dapat dilakukan berdasarkan gejala klinis, pemeriksaan jasmani/ fisik, pemeriksaan bakteriologi, pemeriksaan radiologi, dan pemeriksaan penunjang lainnya.¹ Menurut *American Thoracic Society* dan WHO 1964, diagnosis pasti tuberkulosis paru adalah dengan menemukan kuman *Mycobacterium tuberculosis* dalam sputum atau jaringan paru secara biakan (kultur).^{4,5,15} Diagnosis tuberkulosis paru masih banyak ditegakkan berdasarkan gejala klinis dan pemeriksaan radiologis saja. Kesalahan diagnosis dengan cara ini telah memberikan efek pengobatan yang sebenarnya tidak diperlukan. Oleh sebab itu, dalam diagnosis tuberkulosis paru sebaiknya dicantumkan status klinis, status

bakteriologis, status radiologis, dan status kemoterapi.⁴ WHO tahun 1991 memberikan kriteria pasien dengan tuberkulosis paru, yaitu:^{4,5}

1. Pasien dengan sputum BTA positif:
 - a. pasien yang pada pemeriksaan sputumnya secara mikroskopis ditemukan BTA sekurang-kurangnya dua kali pemeriksaan, atau
 - b. satu sediaan sputum positif dengan kelainan radiologis yang sesuai dengan gambaran TB aktif, atau
 - c. satu sediaan sputum positif dengan biakan yang positif
2. Pasien dengan sputum BTA negatif:
 - a. Pasien yang pada pemeriksaan sputumnya secara mikroskopis tidak ditemukan BTA sedikitnya pada 2x pemeriksaan tetapi gambaran radiologisnya sesuai dengan TB aktif, atau
 - b. Pasien yang pada pemeriksaan sputum secara mikroskopis tidak ditemukan BTA sama sekali tetapi pada biakannya positif

Gambar 2.1. Alur diagnosis TB paru¹



2.1.7 Perbandingan Sensitivitas antara Pemeriksaan BTA dan Kultur

Angka sensitivitas dari suatu pemeriksaan menggambarkan kemampuan pemeriksaan tersebut dalam memberikan hasil positif pada deteksi tuberkulosis. Nilai tersebut sangat penting karena tingginya penularan tuberkulosis di Indonesia dan tingkat kesembuhan juga dipengaruhi oleh penanganan dini terhadap penyakit. Risiko penularan TB setiap tahun ditunjukkan dengan *Annual Risk of Tuberculosis Infection* (ARTI) yaitu proporsi penduduk yang berisiko terinfeksi TB selama satu tahun.

ARTI di Indonesia bervariasi antara 1-3%.¹ Dengan ARTI 1%, diperkirakan diantara 100.000 penduduk rata-rata sekitar 1.000 terinfeksi TB dan 10% diantaranya (100 orang) akan menjadi sakit TB setiap tahun. Dengan pemeriksaan BTA, hanya sekitar 50 diantaranya adalah memberikan hasil positif.¹ Dengan demikian, sensitivitas pemeriksaan BTA dalam mendiagnosis tuberkulosis sekitar 50%. Laporan oleh John R. dari Centers for Disease Control and Prevention (CDC) memperlihatkan bahwa nilai positif pemeriksaan BTA dibandingkan kultur berkisar antara 50-60% di berbagai tempat.¹⁶ Penelitian lain oleh Aderaye G, *et al.* di Etiopia dengan 131 sampel memperlihatkan bahwa pemeriksaan BTA mendeteksi sekitar 41% dari sampel dengan hasil kultur positif.¹⁷

2.2 *Mycobacterium tuberculosis*

2.2.1 Morfologi

Mycobacterium tuberculosis berbentuk batang dengan ukuran sekitar 0,4 x 3µm, merupakan bakteri aerob yang tidak membentuk spora.¹⁸ Ketika diwarnai, mereka dapat bertahan terhadap dekolerasi oleh asam atau 95% etil alkohol mengandung 3% asam hidroklorat sehingga disebut basil tahan asam. Teknik pewarnaan yang dikembangkan untuk identifikasi bakteri tersebut adalah teknik *ziehl-neelsen*.

2.2.2 Reaksi terhadap Agen Fisik dan Kimia

Mikobakteria cenderung lebih resisten terhadap agen kimia daripada bakteri lain karena sifat hidrofobik dari permukaan sel dan pertumbuhan yang

berkelompok. *M. tuberculosis* pada medium perbenihan menghasilkan pertumbuhan seperti korda.¹⁹⁻²¹ Dye seperti *malachite green* atau agen antibakteri (seperti penisilin) yang bersifat bakteriostatik terhadap bakteri lain dapat diinkorporasi ke dalam media tanpa menghambat pertumbuhan basil tuberkel. Basil tuberkel masih dapat hidup dalam asam dan alkali sehingga digunakan untuk membantu eliminasi organisme terkontaminasi.¹⁸ Basil tuberkel resisten terhadap kering dan dapat hidup dalam periode yang lama pada sputum yang kering.

2.2.3 Komponen Basil Tuberkel

1. Lipid

Dinding mikobakteria kaya akan lipid, termasuk asam mikolat (asam lemak rantai panjang C78-C90), *wax*, dan fosfatidat. Di sel, lipid terikat pada protein dan polisakarida. Kompleks dipeptida muramil (dari peptidoglikan) dengan asam mikolat dapat menyebabkan pembentukan granuloma, fosfolipid menginduksi nekrosis perkejuan.¹⁸ Lipid juga berperan dalam kemampuan tahan asam. Ketika lipid dihilangkan dengan asam panas maka sifat tahan asam juga hilang, faktor lain yang mempengaruhi adalah integritas dinding sel. Analisis lipid dengan gas kromatografi dapat membantu klasifikasi spesies yang berbeda.

Strain virulen dari basil tuberkel membentuk *serpentine cord* mikroskopik dimana basil tahan asam tersusun dalam rantai paralel.¹⁸ Pembentukan korda berhubungan dengan virulensi, sebuah faktor korda (trehalose-6,6'-dimikolat) telah diekstrak dari basil virulen dengan petroleum. Faktor tersebut menghambat migrasi leukosit, menyebabkan granuloma kronik, dan dapat digunakan sebagai adjuvan imunologik.

2. Protein

Setiap tipe mikobakteria mengandung beberapa protein yang menimbulkan reaksi tuberkulin. Protein berikatan dengan fraksi *wax*, ketika disuntikkan, menginduksi sensitivitas tuberkulin. Mereka juga dapat menginduksi pembentukan antibodi yang bervariasi.

3. Polisakarida

Mikobakteria mengandung polisakarida yang bervariasi. Peran mereka dalam patogenesis penyakit belum jelas. Mereka dapat menginduksi hipersensitivitas tipe segera dan berperan sebagai antigen dalam reaksi dengan serum orang terinfeksi.

2.3 Pengobatan Tuberkulosis Paru

Terdapat beberapa macam obat yang digunakan dalam penyakit tuberkulosis. Obat-obatan tersebut sering disebut dengan istilah OAT (Obat Anti Tuberkulosis). OAT diberikan secara kombinasi sesuai dengan kategori penyakitnya.

Tabel 2.3. Jenis OAT lini pertama, sifat, dan dosis yang direkomendasikan¹

Jenis OAT	Sifat	Dosis yang direkomendasikan (mg / kg BB)	
		Harian	Tiga kali seminggu
Isoniazid (I)	Bakterisid	5 (4 – 6)	10 (8 -12)
Rifampisin (R)	Bakterisid	10 (8 -12)	10 (8 -12)
Pirazinamid (Z)	Bakterisid	25 (20 – 30)	35 (30 -40)
Streptomisin (S)	Bakterisid	15 (12 -18)	15 (12 -18)
Etambutol (E)	Bakteriostatik	15 (15 – 20)	30 (20 – 35)

2.3.1 Prinsip Pengobatan

Pengobatan tuberkulosis dilakukan dengan prinsip-prinsip sebagai berikut:¹

- OAT harus diberikan dalam bentuk kombinasi beberapa jenis obat, dalam jumlah cukup dan dosis tepat sesuai dengan kategori pengobatan. Jangan gunakan OAT tunggal (monoterapi). Pemakaian OAT-Kombinasi Dosis Tetap (OAT-KDT) lebih menguntungkan dan sangat dianjurkan.
- Untuk menjamin kepatuhan pasien menelan obat, dilakukan pengawasan langsung (DOT = Directly Observed Treatment) oleh seorang Pengawas Menelan Obat (PMO).

2.3.2 Tahap Pengobatan

Pengobatan TB diberikan dalam 2 tahap, yaitu:¹

1. Tahap awal (intensif)
 - Pada tahap intensif (awal) pasien mendapat obat setiap hari dan perlu diawasi secara langsung untuk mencegah terjadinya resistensi obat
 - Bila pengobatan tahap intensif tersebut diberikan secara tepat, biasanya pasien menular menjadi tidak menular dalam kurun waktu 2 minggu
 - Sebagian besar pasien TB BTA positif menjadi BTA negatif (konversi) dalam 2 bulan
2. Tahap lanjutan
 - Pada tahap lanjutan pasien mendapat jenis obat lebih sedikit, namun dalam jangka waktu yang lebih lama
 - Tahap lanjutan penting untuk membunuh kuman persisten sehingga mencegah terjadinya kekambuhan

2.3.3 Paduan OAT yang Digunakan di Indonesia

Paduan OAT yang digunakan oleh program nasional penanggulangan tuberkulosis di Indonesia:¹

- Kategori 1 : 2(HRZE)/4(HR)3.
- Kategori 2 : 2(HRZE)S/(HRZE)/5(HR)3E3.

Disamping kedua kategori di atas, disediakan paduan obat sisipan (HRZE)

- Kategori anak: 2HRZ/4HR

2.4 Streptomisin

Streptomisin merupakan obat pertama yang efektif secara klinik untuk mengobati TB.²² Streptomisin biasanya digunakan dalam kombinasi dengan OAT lain.^{4,5} Antibiotik ini diberikan melalui injeksi intramuskular atau intravena. Pemberian melalui injeksi intramuskular sering menimbulkan rasa sakit dengan panas dan pembengkakan pada tempat injeksi. Obat ini bersifat bakterisidal terhadap basil tuberkel pada uji *in vitro*. Konsentrasi 0.4 µg/ml dapat menghambat pertumbuhan, tetapi sebagian besar strain *M. tuberculosis* sensitif pada dosis 10 µg/ml.²² Aktivitas streptomisin *in vivo* bersifat supresif dengan berikatan pada

subunit 30S ribosom yang menyebabkan hambatan translasi mRNA.¹ Perbedaan aktivitas *in vitro* dan *in vivo* mungkin berhubungan dengan ketidakmampuan obat memasuki sel hidup sehingga tidak dapat membunuh mikroba intraseluler.

2.4.1 Mekanisme Aksi

Kemampuan membunuh bakteri dari streptomisin bersifat tergantung konsentrasi. Walaupun banyak yang diketahui mengenai kapasitasnya untuk menghambat sintesis protein dan menurunkan translasi mRNA di ribosom, namun mekanisme tepat yang bertanggung jawab untuk secara cepat membunuh bakteri masih belum diketahui.²²

Streptomisin berdifusi melalui kanal yang dibentuk oleh protein porin di membran luar bakteri gram negatif untuk memasuki ruang periplasmik. Perpindahan aminoglikosida melewati membran dalam tergantung dari perpindahan elektron yang disebut *energy-dependent phase I*. Perpindahan ini dapat dihambat oleh kation divalen (Ca^{2+} dan Mg^{2+}), hiperosmolaritas, penurunan pH, dan anaerobiasis. Dua kondisi terakhir itu menghambat kemampuan bakteri untuk mempertahankan potensial membran dimana merupakan kekuatan yang dibutuhkan untuk perpindahan obat.

Ketika di dalam sel, streptomisin berikatan dengan polisom dan mengganggu sintesis protein dengan menyebabkan *misreading* dan terminasi prematur dari translasi mRNA.^{22,24} Protein rusak yang terbentuk dapat diinsersi ke dalam membran sel, menyebabkan perubahan permeabilitas dan stimulasi lebih lanjut dari perpindahan streptomisin. Fase tersebut dikenal dengan *energy-dependent phase II* (EDP_2), kurang begitu dipahami. Diduga EDP_2 berhubungan dengan rusaknya membran sitoplasma sehingga terjadi kebocoran ion kecil yang progresif, diikuti oleh molekul yang lebih besar, akhirnya protein bakteri. Proses ini dapat membantu menjelaskan aksi letal dari streptomisin.

2.4.2 Dosis

Dosis streptomisin untuk dewasa adalah 15 mg/kg per hari untuk pasien dengan klirens kreatinin lebih dari 80 ml/menit. Biasanya diberikan dosis tunggal 1.000 mg per hari atau 500 mg, dua kali per hari dengan konsentrasi puncak di

serum masing-masing sekitar 50 hingga 60 $\mu\text{g/ml}$ dan 15 hingga 30 $\mu\text{g/ml}$.²² Dosis tidak boleh melebihi 1 g per hari. Dosis total harian streptomisin harus diturunkan sesuai dengan penurunan klirens kreatinin. Dosis untuk anak-anak sebesar 20 hingga 40 mg/kg per hari dengan dosis terbagi setiap 12 hingga 24 jam, tidak melebihi 1 g per hari. Terapi biasanya dilakukan selama 2 hingga 3 bulan, atau lebih singkat jika kultur telah menjadi negatif.

Tabel 2.4. Penyesuaian dosis sesuai penurunan klirens kreatinin²²

Klirens Kreatinin (ml/menit)	% dari dosis harian maksimal*	frekuensi dosis
100	100	Setiap 24 jam
75	75	Setiap 24 jam
50	50	Setiap 24 jam
25	25	Setiap 24 jam
20	80	Setiap 48 jam
10	60	Setiap 48 jam
< 10	40	Setiap 48 jam

*dosis maksimum untuk streptomisin adalah 15mg/kg BB

2.4.3 Absorpsi, Distribusi, dan Eliminasi

Streptomisin termasuk dalam golongan aminoglikosida, merupakan kation polar sehingga absorpsi melalui traktus GI sangat buruk. Kurang dari 1% dari dosis diabsorpsi melalui pemberian oral maupun rektal. Streptomisin diabsorpsi cepat melalui injeksi intramuskular. Konsentrasi puncak di plasma terjadi setelah 30 hingga 90 menit. Demikian juga dengan infus intravena, kadar puncak dicapai setelah 30 menit. Pada pasien dengan syok, absorpsi obat dapat berkurang karena perfusi yang buruk.

Karena sifat polarnya, maka sebagian besar streptomisin tidak dapat masuk ke dalam sel. Di plasma berikatan dengan albumin. Kadar streptomisin dalam sekret dan jaringan rendah, kadar tinggi dalam korteks ginjal, endolimfe dan perilymfe telinga dalam. Hal ini dapat menerangkan nefrotoksisitas serta toksisitasnya terhadap fungsi vestibular dan auditori nervus kranial delapan.²² Penetrasi ke sekret saluran nafas dan mata buruk. Difusi ke cairan pleura dan sinovium relatif lambat, namun konsentrasi dapat mencapai seperti di plasma

setelah pemberian ulang obat. Inflamasi meningkatkan penetrasi streptomisin ke rongga peritoneal dan perikardial. Distribusi ke dalam cairan otak sangat terbatas, kurang dari 10% konsentrasi di plasma. Konsentrasi di empedu mencapai 30% dari plasma karena sekresi aktif hepar namun hanya berperan sebagai jalur minor ekskresi streptomisin.⁸

Ekskresi terutama melalui ginjal, hampir seluruhnya oleh filtrasi glomerulus.²² Sebagian besar fraksi streptomisin diekskresikan langsung tanpa diubah dalam 12 jam pertama. Waktu paruh di plasma kira-kira dua hingga tiga jam pada pasien dengan fungsi ginjal yang normal. Klirens streptomisin kira-kira dua pertiga klirens kreatinin, hal ini menunjukkan adanya reabsorpsi tubular terhadap obat ini.

2.4.4 Efek Samping

Streptomisin berpotensi menimbulkan toksisitas vestibular, koklear, dan ginjal yang *reversible* maupun *irreversible*. Waktu paruh streptomisin lima sampai enam kali lebih lama di cairan telinga dalam dibandingkan plasma. Akumulasi obat dapat menyebabkan ototoksisitas yang sebagian besar bersifat permanen karena destruksi progresif dari sel sensori koklear atau vestibular yang sangat sensitif terhadap streptomisin.²² Akumulasi streptomisin terjadi terutama bila konsentrasi di plasma tinggi, sehingga ototoksisitas cenderung terjadi pada pasien dengan peningkatan konsentrasi obat di plasma yang persisten.

Mekanisme biokimia untuk ototoksisitas belum dipahami dengan baik, diduga streptomisin mengganggu sistem transpor aktif yang penting untuk mempertahankan keseimbangan ion endolimfe. Hal ini akan menyebabkan perubahan dari konsentrasi normal ion di cairan labirin sehingga terjadi gangguan aktivitas listrik dan konduksi saraf. Namun demikian, perubahan elektrolit atau mungkin obat itu sendiri merusak sel rambut secara permanen. Toksisitas koklear pada mulanya sering ditandai dengan tinitus. Kehilangan fungsi pendengaran dimulai dari persepsi frekuensi tinggi yang biasanya sering tidak disadari kemudian akan berlanjut hingga frekuensi rendah yang akhirnya pasien akan sulit melakukan percakapan. Toksisitas vestibular ditandai oleh sakit kepala, mual,

muntah, dan gangguan keseimbangan. Cara terbaik untuk menghentikan efek samping di atas adalah dengan penghentian terapi secepatnya.

Sekitar 8%-26% pasien yang menerima streptomisin mengalami gangguan fungsi ginjal yang ringan dan hampir selalu reversibel karena kemampuan sel tubular untuk regenerasi.²² Toksisitas terjadi karena akumulasi dan retensi di sel tubulus proksimal. Akibatnya terjadi penurunan tingkat filtrasi glomerulus, proteinuria ringan, dan terdapat *hyaline* serta *granular cast*. Sangat jarang dapat terjadi nekrosis tubular akut yang berat, dapat menyebabkan peningkatan kreatinin plasma, hipokalemia, hipokalsemia, dan hipofosfatemia.

Efek samping lain yang dapat terjadi berupa disfungsi saraf mata dan skotoma dimana terjadi pembesaran area bintik buta. Secara umum, mempunyai sedikit potensi alergenik menimbulkan *rash*, eosinofilia, demam, angioedema, dermatitis eksfoliatif, stomatitis, dan syok anafilaktik. Efek samping yang paling jarang terjadi karena streptomisin adalah neuritis perifer. Hal ini dapat terjadi karena kesalahan injeksi saraf ketika pemberian parenteral maupun toksisitas saraf yang jauh dari tempat injeksi.

2.4.5 Mekanisme Resistensi oleh Bakteri

Resistensi bakteri terhadap streptomisin dapat terjadi melalui kegagalan masuknya antibiotik ke dalam bakteri, afinitas obat yang rendah terhadap ribosom bakteri, atau inaktivasi obat oleh enzim bakteri.²² Inaktivasi obat merupakan penjelasan terpenting dari resistensi bakteri terhadap streptomisin pada praktik klinik.

Penetrasi obat melalui pori di membran luar bakteri gram negatif ke ruang periplasmik dapat terganggu, namun resistensi tipe ini tidak penting secara klinik. Ketika obat mencapai ruang periplasmik, obat dapat diubah oleh enzim mikroba yang memfosforilasi, adenilasi, atau asetilasi gugus amino atau hidroksil yang spesifik. Gen untuk enzim ini diperoleh secara primer melalui konjugasi dan transfer DNA berupa plasmid atau faktor transfer resistensi.²² Plasmid tersebut telah tersebar luas di alam dan mengkode enzim yang bervariasi (lebih dari 20) yang dapat mereduksi kegunaan klinik streptomisin secara signifikan. Namun mekanisme ini tidak ditemukan pada *M. tuberculosis*.²⁴ Metabolit dari

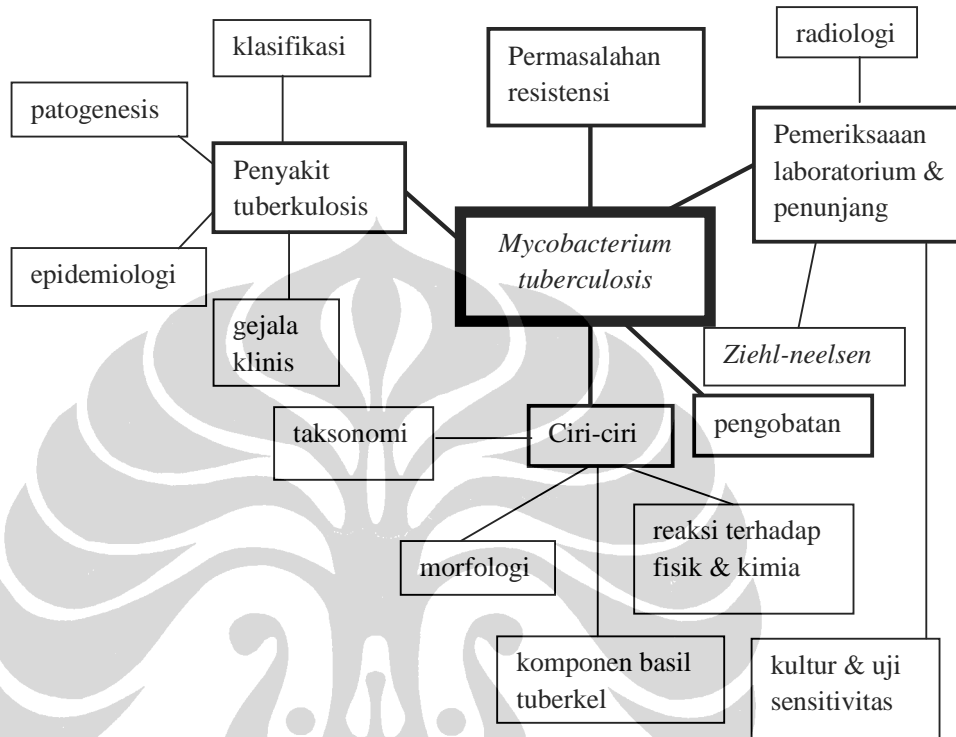
streptomisin dapat berkompetisi dengan bentuk obat awal untuk perpindahan intraselular, namun mereka tidak mampu berikatan secara efektif dengan ribosom untuk menghambat sintesis protein.

Resistensi terhadap streptomisin juga sering disebabkan karena terjadi perubahan struktur ribosom.²³⁻²⁵ Diperkirakan sekitar setengah strain yang resisten terhadap streptomisin terjadi melalui mekanisme ini.²² Resistensi basil tuberkel melalui perubahan struktur ribosom terjadi melalui adanya mutasi, yaitu mutasi pada gen *rrs* dan *rpsL* yang bersifat kromosomal.^{23,24} Gen *rpsL* mengkode protein ribosomal S12 dan gen *rrs* mengkode 16S rRNA.²⁵ Kemungkinan terjadinya mutasi berhubungan langsung dengan jumlah bakteri.

Resistensi primer terhadap streptomisin ditemukan pada 2-3% dari isolat *M. tuberculosis*.²² Secara umum, semakin panjang durasi terapi, semakin tinggi insidens dari resistensi streptomisin. Ketika Streptomisin digunakan sendiri, sekitar 80% pasien memiliki basil tuberkel yang tidak sensitif lagi setelah empat bulan terapi. Bahkan kebanyakan basil tuberkel tidak dapat dihambat oleh konsentrasi obat 1000 µg/ml.²²

2.5 Kerangka Teori dan Kerangka Konsep

2.5.1 Kerangka Teori



2.5.2 Kerangka Konsep

