

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Tuberkulosis

2.1.1 Definisi

Tuberkulosis merupakan penyakit menular yang disebabkan oleh bakteri *Mycobacterium tuberculosis* yang merupakan bakteri berbentuk batang dengan karakteristik dinding selnya memiliki *mycolic acid* (asam mikolat) yang tahan terhadap asam, sehingga termasuk ke dalam golongan bakteri tahan asam (BTA). Penyakit ini umumnya menyerang organ paru-paru tetapi dapat terjadi pula pada organ lain.^{17,18}

2.1.2 Patofisiologi TB

Patofisiologi TB diawali dengan proses aerosolisasi (transmisi bakteri melalui droplet), fagositosis makrofag (bakteri yang mencapai alveolar sac difagositosis oleh makrofag), blokade fagolisosom dan replikasi (bakteri mencegah fusi fagolisosom dan memulai proses replikasi), respon sel *T-helper* (migrasi sel TH1, sel T regulator, dan sel B di *germinal center*), pembentukan granuloma (menyatunya sel-sel imun membentuk granuloma untuk mencegah penyebaran bakteri secara sistemik), dan manifestasi klinis (manifestasi klinis akibat dari penyebaran dan perkembangbiakan bakteri).¹⁸

2.2 Pengobatan TB

Mengutip dari PMK RI no. 67 tahun 2016 tentang Penanggulangan Tuberkulosis, OAT memiliki peranan yang sangat penting terhadap upaya preventif dalam penularan TB.⁷

2.2.1 Tahapan Pengobatan TB

1) Tahap Awal

Paduan pengobatan pada tahap awal bertujuan untuk menurunkan jumlah bakteri TB dengan pemberian OAT setiap hari secara teratur selama 2 bulan

2) Tahap Lanjutan

Paduan pengobatan pada tahap lanjutan bertujuan untuk membunuh sisa bakteri yang masih ada di dalam tubuh dengan melanjutkan OAT selama 4 bulan setelah pemberian tahap awal dengan dosis 3 kali dalam satu minggu.

2.2.2 Jenis OAT

1) OAT Lini Pertama

OAT jenis ini terdiri dari isoniazid (H), Rifampisin (R), pirazinamid (Z), streptomisin (S), dan Etambutol (E).

2) OAT Lini Kedua

OAT lini kedua dikelompokkan dalam beberapa grup, diantaranya :

- a) Grup A golongan fluoroquinolone: levofloksasin, moksifloksasin, dan gatifloksasin.
- b) Grup B golongan OAT suntik lini kedua: kanamisin, amikasin, kapreomisin, dan streptomisin.

- c) Grup C golongan OAT oral lini kedua: etionamid/protionamid, sikloserin/terizidon, clofazimin, dan linezolid.
- d) Grup D
 - i) Golongan D1 (OAT lini pertama): pirazinamid, etambutol, dan isoniazid dosis tinggi.
 - ii) Golongan D2 (OAT baru): bedaquiline, Delamanid, dan pretonamid.
 - iii) Golongan D3 (OAT tambahan): asam para aminosalisilat, imipenemsilastatin, meropenem, amoksilin clavulanat, dan thioasetazon.

2.2.3 Kategori OAT

OAT terbagi atas dua kategori, yaitu:

- 1) OAT Kategori-1: Dosis harian (2(HRZE)/4(HR)3)
 - a) Pasien TB paru terkonfirmasi bakteriologis
 - b) Pasien TB paru terdiagnosis klinis
 - c) Pasien TB ekstra paru
- 2) OAT Kategori-2: Dosis harian (2(HRZE)S/(HRZE)/5(HRE))
 - a) Pasien kambuh
 - b) Pasien gagal pada pengobatan dengan panduan OAT kategori 1 sebelumnya
 - c) Pasien yang diobati kembali setelah putus berobat

2.2.4 Efek Samping OAT Lini Pertama

Tabel 2.1 Efek Samping OAT Lini Pertama⁸

Obat	Efek Samping
Isoniazid	Ruam kulit, ikterus, gagal hati, anoreksia, mual, nyeri perut, nyeri sendi, rasa terbakar, kebas, kesemutan, dan mengantuk.
Rifampisin	Ruam kulit, ikterus, gagal hati, syok, purpura, gagal ginjal akut, anoreksia, mual, nyeri perut, air seni berwarna merah, dan sindrom flu.
Pirazinamid	Ruam kulit, ikterus, gagal hati, anoreksia, mual, dan nyeri perut.
Streptomisin	Ruam kulit, ikterus, gangguan pendengaran, vertigo, nistagmus, dan oliguria.
Etambutol	Gangguan penglihatan

2.3 Streptomisin

Streptomisin merupakan obat antibakteri golongan aminoglikosida yang dapat diadministrasikan melalui injeksi intramuskular atau intravena dengan dosis 15mg/kg perhari selama 2-3 bulan pada orang dengan fungsi ginjal yang normal dan selanjutnya dua atau tiga kali dalam seminggu setelahnya.¹⁹ Penggunaan streptomisin untuk mengobati infeksi bakteri *M. tuberculosis* pada pengobatan TB kategori-2 lebih efektif jika dikombinasikan dengan isoniazid, pyrazinamyde, dan rifampisin.²⁰

2.3.1 Mekanisme Aksi Streptomisin

Seperti obat golongan aminoglikosida lainnya, streptomisin memiliki efek bakterisida yang mengganggu sintesis peptida/protein ribosom. Streptomisin berikatan dengan 16S rRNA pada komponen 30S yang lebih kecil dari ribosom bakteri, menghambat fungsinya, dan menghentikan sintesis protein lebih lanjut dengan menghambat pembentukan ikatan peptida. Aminoglikosida bersifat hidrofilik, artinya

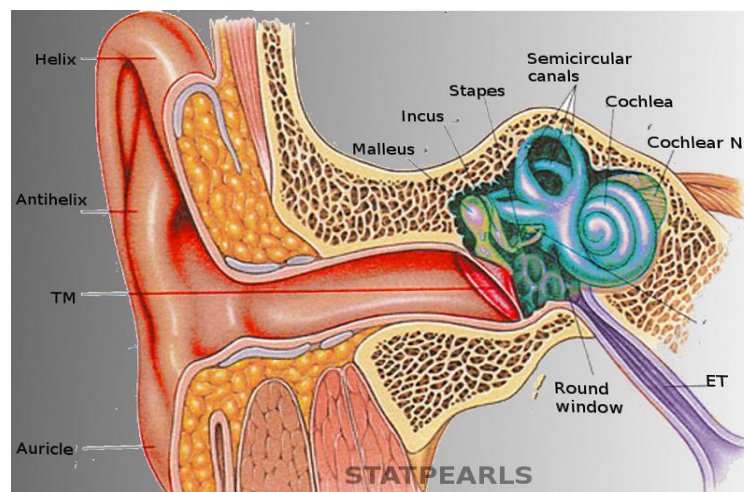
tidak dapat menembus membran sel bakteri hidrofobik. Aminoglikosida hanya aktif melawan bakteri aerob karena membutuhkan rantai transpor elektron yang digunakan selama siklus respirasi sel.^{19,20}

2.3.2 Efek Samping Streptomisin

Efek yang tidak diinginkan dalam penggunaan streptomisin paling sering adalah adanya gangguan vestibular yang bersifat permanen. Selain itu, pemberian streptomisin dapat menyebabkan disfungsi saraf optik sampai kebutaan. Adapun efek samping yang jarang timbul adalah neuritis perifer.¹⁹

2.4 Anatomi Telinga

Secara anatomi telinga terbagi atas beberapa bagian, yaitu:



Gambar 2.1 Anatomi Telinga
Sumber : *Ear Anatomy*, S Bhimji MD, 2022

1) Telinga bagian luar

Telinga bagian luar terdiri dari daun telinga yang berfungsi sebagai tempat pengumpulan suara dan meatus akustik eksternal (saluran telinga) yang mengalirkan suara ke gendang telinga (membran timpani).²¹

2) Telinga bagian tengah

Telinga bagian tengah merupakan rongga timpani yang berisikan udara untuk meneruskan getaran dari meatus akustik eksternal ke koklea. Selain itu, terdapat tulang-tulang pendengaran yang terdiri dari tulang *malleus*, *incus*, dan *stapes*.

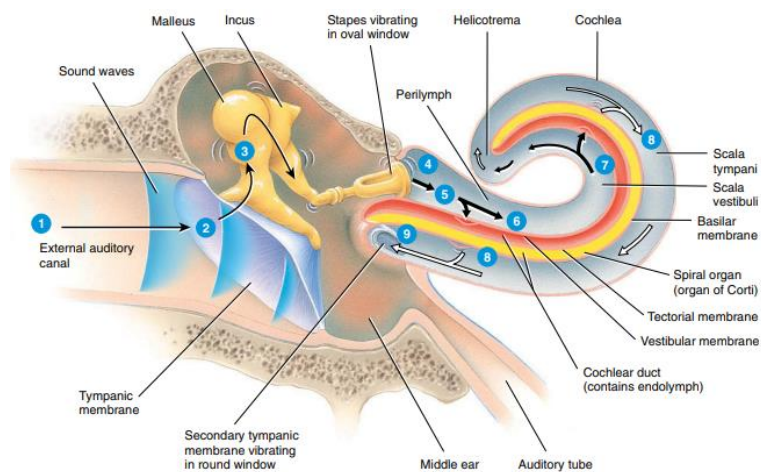
3) Telinga bagian dalam

Telinga bagian dalam berisikan organ vestibulokoklear yang berperan dalam penerimaan suara dan menjaga keseimbangan. Terdapat labirin tulang (koklea, vestibulum, dan kanalis semisirkularis) yang terletak di bagian berliku-liku dari tulang temporal dan labirin membran (labirin vestibular dan labirin koklea).

2.5 Fisiologi Pendengaran

Proses pendengaran diawali dengan daun telinga mengarahkan gelombang suara ke dalam saluran pendengaran eksternal menyebabkan membran timpani bergetar (respon sesuai frekuensi) dan mulai menggetarkan *malleus*. Getaran ditransmisikan dari *malleus* menuju *incus* dan *stapes*. Saat *stapes* bergerak dengan gerakan maju mundur, membran *oval window* terdorong ke dalam dan ke luar. *Oval window* bergetar sekitar 20 kali lebih kuat daripada gendang telinga karena *ossicles* secara efisien mengirimkan getaran kecil yang tersebar di area permukaan yang besar (gendang telinga) menjadi getaran yang lebih besar dari permukaan yang lebih kecil (*oval window*). Gerakan *oval window* membentuk gelombang tekanan fluida di koklea perilimfe. Saat *oval window* menonjol ke dalam, akan mendorong perilimfe skala vestibulum.

Gelombang tekanan ditransmisikan dari skala vestibulum ke skala timpani dan akhirnya ke *round window*, menyebabkan pusaran keluar ke telinga bagian tengah. Saat gelombang tekanan mengenai dinding skala vestibulum dan skala timpani, membran vestibular terdorong ke depan dan ke belakang, menciptakan gelombang tekanan di endolimfe di dalam saluran koklea. Gelombang tekanan ke dalam endolimfe menyebabkan membran basilar bergetar, yang menggerakkan sel-sel rambut dari organ spiral melawan membran tektorial. Hal ini menyebabkan stereosilia sel rambut menekuk, menciptakan potensi reseptor yang pada akhirnya mengarah pada pembentukan impuls saraf.²²



Gambar 2.2 Fisiologi Pendengaran
Sumber : Tortora GJ, Derrickson B., 2014

2.6 Gangguan Pendengaran

2.6.1 Definisi dan Klasifikasi

Gangguan pendengaran merupakan hilangnya kemampuan pendengaran dengan ambang dengar di atas 25 dB baik di salah satu telinga maupun keduanya.^{13,14} Tipe-tipe gangguan pendengaran berdasarkan bagian anatomi telinga¹⁵ :

- 1) Gangguan di telinga bagian luar dan atau telinga bagian tengah (*conductive hearing loss*).
- 2) Gangguan di telinga bagian dalam, saraf kranial ke-8, atau central system (*sensorineural hearing loss*).
- 3) Gangguan pendengaran sensorineural dan konduktif secara bersamaan (*mixed hearing loss*).

2.6.2 Derajat Ketulian

Tabel 2.2 Derajat Ketulian berdasarkan *International Organization for Standardization (ISO)*¹⁴

Tingkat Gangguan	Nilai ISO Audiometri	Outcome
0: tidak ada gangguan	25 dB atau kurang	Tidak ada atau sangat sedikit masalah pendengaran. Mampu mendengar bisikan
1: gangguan pendengaran ringan	26-40 dB	Mampu mendengar dan mengulang kata-kata yang diucapkan dengan suara normal pada jarak 1 m
2: gangguan pendengaran sedang	41-60 dB	Mampu mendengar dan mengulang kata-kata menggunakan suara keras pada jarak 1 m
3: gangguan pendengaran berat	61-80 dB	Mampu mendengar beberapa kata ketika diteriakkan ke telinga yang normal
4: gangguan pendengaran sangat berat termasuk ketulian	81 dB atau lebih	Tidak dapat mendengar dan memahami bahkan pada suara teriakan

2.6.3 Ototoksisitas Aminoglikosida

Aminoglikosida adalah glikosida yang terbentuk dari gula amino dan aminosiklitol yang dihubungkan oleh oksigen. Aminoglikosida merupakan bakterisida yang menghambat sintesis protein dan memiliki spektrum antibakteri yang luas serta aktivitas antibakteri yang kuat. Obat golongan aminoglikosida yang paling umum adalah streptomisin,

gentamisin, dan neomisin. Meskipun aminoglikosida diketahui sangat efektif dan relatif murah, obat ini diketahui bersifat ototoksik dan toksisitas vestibular.²³ Salah satu efek samping yang signifikan dari pemberian obat golongan aminoglikosida adalah gangguan pendengaran sensorineural yang tergolong ireversibel atau permanen. Hal ini dipengaruhi oleh durasi dan dosis pemberian obat.²⁴

Penggunaan obat ototoksik dapat menyebabkan gangguan pendengaran sensorineural pada pasien, terutama karena adanya kerusakan sel-sel rambut luar, yang dimulai pada belokan basal koklea. Selain itu, aminoglikosida dapat mempengaruhi sistem vestibular.¹² Gangguan pada sistem vestibular tersebut dapat disebut sebagai vestibulotoksisitas. Vestibulotoksisitas didefinisikan sebagai kerusakan pada sistem vestibular yang mengakibatkan hilangnya keseimbangan dan/atau vertigo.²³

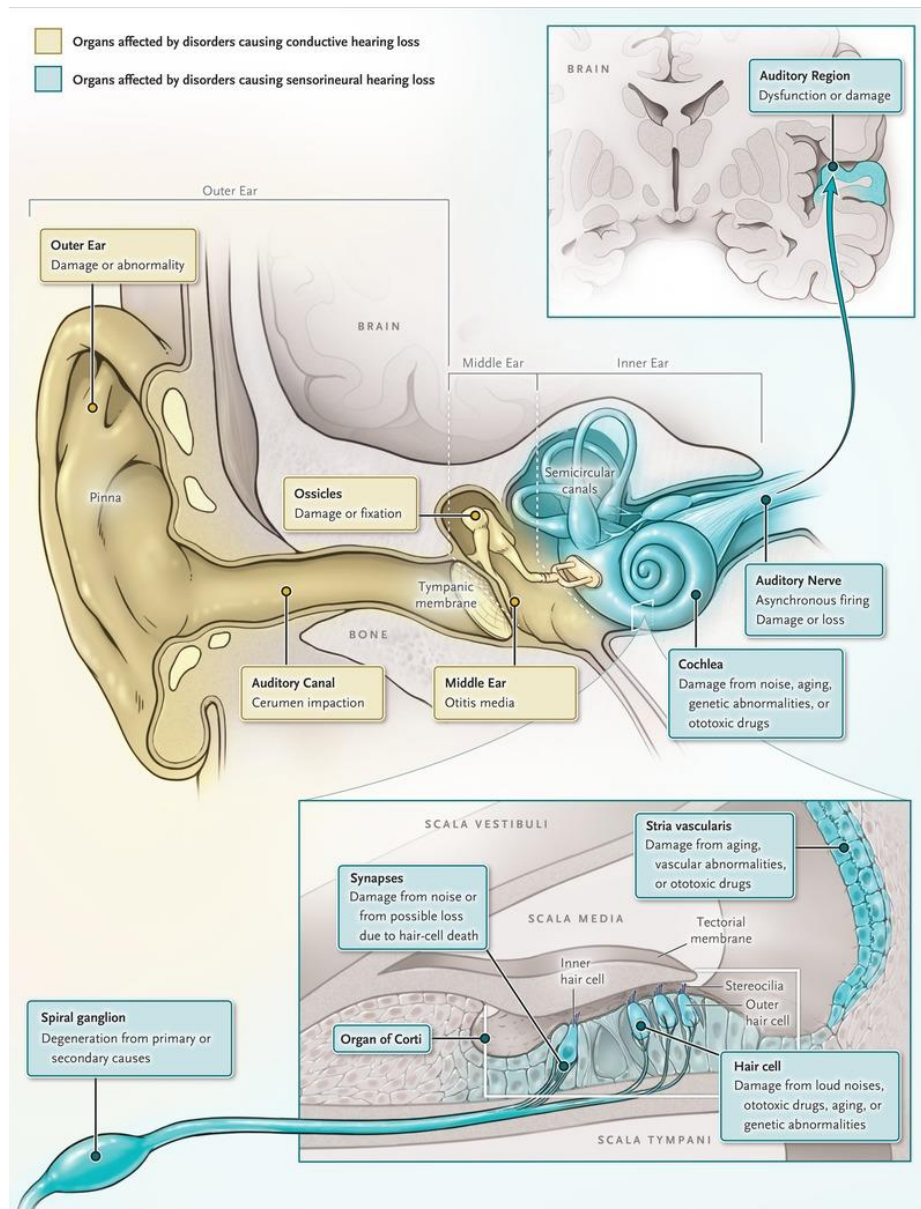
Secara klinis, obat aminoglikosida memasuki telinga bagian dalam melalui jalur sistemik dan topikal. Pada jalur sistemik, obat melewati *blood labyrinth barrier* (BLB) dan masuk ke telinga bagian dalam melalui stria vaskularis. Pemberian obat aminoglikosida secara topikal dapat melewati BLB ke telinga tengah kemudian melalui *round window* ke telinga bagian dalam. Obat akan diserap baik oleh endositosis pada permukaan apikal atau dengan saluran transduksi.²³

Mekanisme bagaimana aminoglikosida mempengaruhi struktur *vestibulocochlear* belum sepenuhnya dipahami. Tampaknya aminoglikosida mengganggu ribosom mitokondria dan dengan demikian menghambat sintesis protein dalam sel mamalia dan mengganggu respirasi

sel. Hal ini dapat menyebabkan kelebihan produksi superoksida dan akumulasi besi bebas yang disebabkan oleh kerusakan oksidatif *mitochondrial aconitase*, yang mengakibatkan apoptosis sel melalui reaksi Fenton, yang menyebabkan penghancuran sel-sel telinga bagian dalam.²⁵

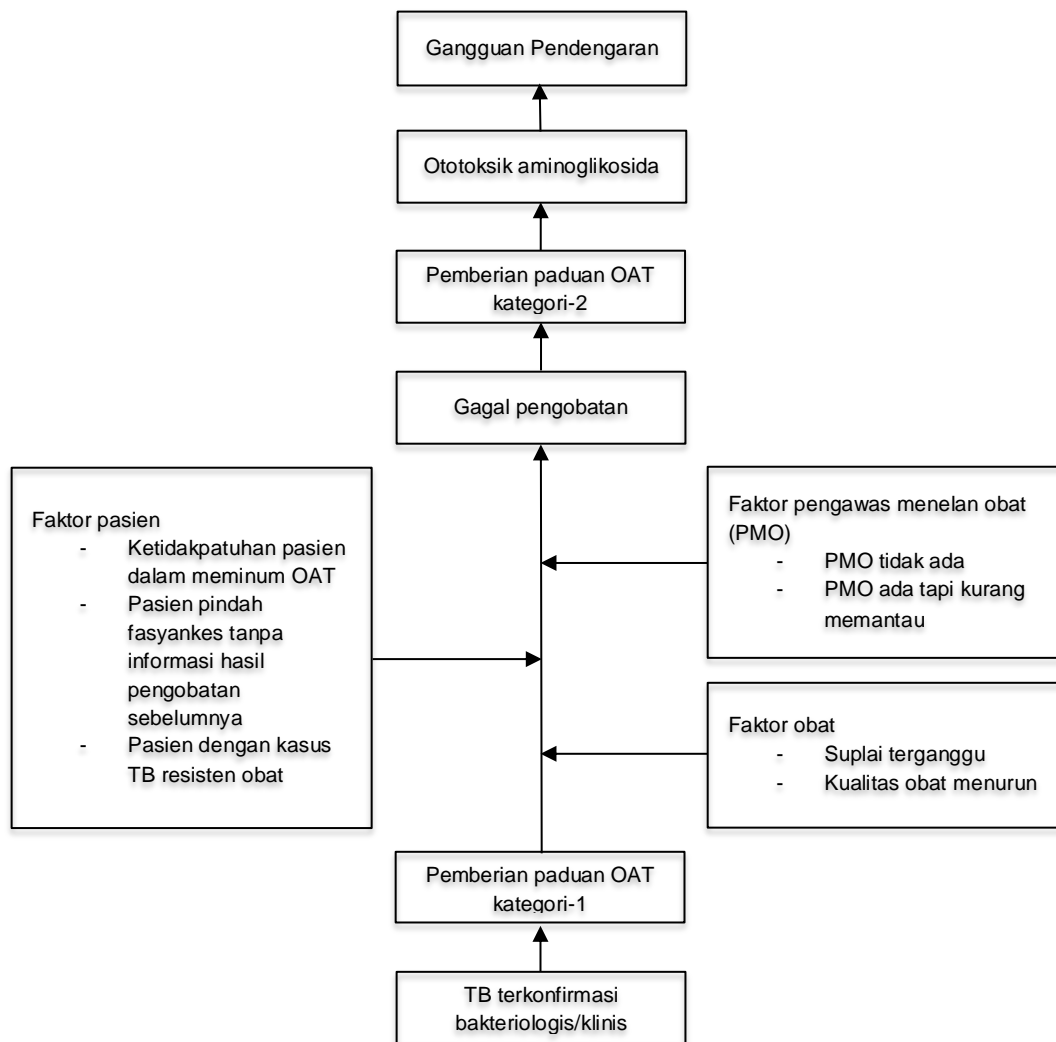
Sel-sel telinga bagian dalam memiliki jumlah mitokondria yang tinggi dan oleh karena itu sel-sel ini sangat sensitif terhadap toksisitas yang diinduksi aminoglikosida. Sel rambut vestibular secara morfologis mirip dengan sel rambut koklea. Sel-sel vertibular perifer dengan cepat bereaksi dengan obat golongan aminoglikosida yang diberikan secara sistemik melalui saluran transduksi mekano-listrik di ujung stereosilia dan endositosis apikal, yang akhirnya mengakibatkan penurunan jumlah sel rambut.²⁵

Selain itu, kerentanan aminoglikosida terkait dengan mutasi DNA mitokondria yang menghambat sintesis protein mitokondria. Mitokondria memiliki genom sendiri, yang disebut mtDNA, yang mengkodekan 22 tRNA, 13 mRNA, dan 2 rRNA, yang penting untuk komposisi kompleks rantai pernapasan OXPHOS. Studi telah menemukan bahwa mutasi mtDNA terkait dengan gangguan pendengaran sensorineural. Ketika DNA mitokondria (terutama 12S rRNA) bermutasi, terjadi pengikatan aminoglikosida yang meningkat, menghambat sintesis protein mitokondria dan meningkatkan pembentukan radikal bebas, yang pada gilirannya mempengaruhi pendengaran. Hal ini menunjukkan bahwa mutasi DNA mitokondria dikaitkan dengan kerentanan terhadap aminoglikosida.^{12,23}



Gambar 2.3 Penyebab Gangguan Sistem Pendengaran
 Sumber: *Hearing Loss of Adults*, Lisa L. Cunningham, Ph.D., dan Debara L. Tucci, M.D., M.B.A., 2017

2.7 Kerangka Pemikiran



Gambar 2.4 Kerangka Pemikiran

2.8 Hipotesis Penelitian

1) Hipotesis Nol (H0)

- a) Tidak terdapat hubungan antara jenis kelamin dengan kejadian gangguan pendengaran
- b) Tidak terdapat hubungan antara usia dengan kejadian gangguan pendengaran
- c) Tidak terdapat hubungan antara tingkat pendidikan dengan kejadian gangguan pendengaran

d) Tidak terdapat hubungan antara penggunaan streptomisin dengan kejadian gangguan pendengaran

2) Hipotesis Alternatif (Ha)

a) Terdapat hubungan antara jenis kelamin dengan kejadian gangguan pendengaran

b) Terdapat hubungan antara usia dengan kejadian gangguan pendengaran

c) Tidak terdapat hubungan antara tingkat pendidikan dengan kejadian gangguan pendengaran

d) Terdapat hubungan antara penggunaan streptomisin dengan kejadian gangguan pendengaran