

# BAB I

## PENDAHULUAN

### 1.1 Ototoksisitas

Oto-, *ot-* bentuk kata gabung yang menunjukkan hubungan dengan telinga; Toksik (= *toxic*) berkaitan dengan, disebabkan oleh, atau bersifat racun; yang menimbulkan gejala-gejala infeksi berat. Ototoksik memiliki efek buruk terhadap saraf ke-8 atau terhadap organ pendengaran dan keseimbangan. Sifat ototoksik (=ototoksisitas) secara kualitas bersifat racun bagi atau mengeluarkan efek merusak terhadap saraf ke-8 atau terhadap organ pendengaran dan keseimbangan (Anon. (a), 1996).

Menurut Haybach (2000), ototoksisitas sangat jelas yaitu proses keracunan telinga. (Oto=telinga. Toksisitas=proses keracunan). Proses keracunan ini terjadi ketika individu berhubungan dengan obat atau zat kimia yang meracuni telinga. Proses keracunan tidak mengenai telinga luar atau telinga dalam, tetapi mengenai telinga dalam / *nervus vestibulocochlear* (saraf yang mengirim informasi keseimbangan / pendengaran dari telinga dalam ke otak). Karena telinga dalam meliputi pendengaran dan keseimbangan, ototoksisitas dapat menimbulkan gangguan salah satu atau keduanya.

Diterangkan oleh Haybach (1996) dan Ganong (1992), meskipun telinga dibagi menjadi telinga luar, telinga tengah atau *cavum tympani* dan telinga dalam

ototoksisitas hanya mengenai telinga dalam. Telinga dalam sendiri dibentuk dari 2 (dua) bagian, *labyrinthus membranaceus* yang berada di dalam *labyrinthus osseus*, yang terdiri atas 3 (tiga) bagian : *cochlea*, yang merupakan organ pendengaran; *vestibulum* dan *canalis semicircularis*, yang mempengaruhi keseimbangan (fungsi vestibular). Informasi yang terkumpul dikirim ke otak melalui saraf kranial ke-8 yang dikenal sebagai saraf auditorius atau akustik.

Bunyi bergerak melalui udara, air dan substansi lain sebagai vibrasi. Telinga luar dan tengah menghantarkan vibrasi ke *cochlea*, tempat mereka menggerakkan sel rambut mikroskopik organ Corti (mempunyai reseptor-reseptor sensoris untuk pendengaran), yang menghasilkan sinyal ke otak untuk interpretasi dan aksi. Bunyi atau jumlah vibrasi dinamakan sebagai frekuensi suara. Intensitas dan volume suara, sebagai level desibel.

Sel rambut dalam *canalis semicircularis* dan *vestibulum* secara konstan sadar akan gerakan dan gravitasi dan memberikan informasi sensasi ini ke otak tempat mereka secara refleks dan dibawah kesadaran digunakan untuk keseimbangan dan pandangan yang jelas selama gerakan kepala. Untuk mempertahankan keseimbangan, informasi dijalankan secara kontinyu, cepat, pengaturan otot yang terkoordinasi melalui refleks vestibulo-spinal. Refleks ini melibatkan telinga dalam, saraf akustik, otak, medulla spinalis dan otot untuk berdiri dan berjalan. Refleks vestibulo-okular melibatkan telinga dalam, saraf akustik, otak dan otot mata yang mempertahankan keseimbangan visual mata ke pandangan yang stabil.

Vestibular, mata dan sistem proprioseptif bekerja sama untuk menghasilkan keseimbangan: telinga dalam merasakan posisi dan gerakan dalam ruangan; posisi mata melihat posisi dalam ruangan dan gerakan; dan otot, tendon dan sendi merasakan gravitasi dan hubungan posisi. Paling sedikit dua dari sistem ini harus berfungsi untuk keseimbangan yang sempurna.

Hampir tidak mungkin dikatakan dengan pasti, berapa banyak individu yang mempunyai masalah telinga dalam adalah korban ototoksisitas. Yang dapat dikatakan adalah beberapa obat yang menyebabkan masalah ini terdapat pada 25% atau lebih individu yang menggunakannya. Oleh karena itu, masalah ini kemungkinan besar tidak terdiagnosis, jadi masalah sesungguhnya masih tetap tidak diketahui, kecuali bagi yang sudah menderita (Haybach, 2000).

Berikut ini, daftar beberapa zat yang telah ditetapkan menyebabkan ototoksisitas menurut Haybach (1996), Troost, *et al.* (1998) dan Haybach (2000). Tidak menutup kemungkinan dalam perkembangan waktu terdapat zat lain yang dapat menyebabkan ototoksisitas.

- **Antibiotik Aminoglikosida:** Amikasin (Amikin), Streptomisin, Neomisin (Misifradin), Gentamisin (Garamisin), Ribostamisin, Kanamisin (Kantrex), Tobramisin (Nebisin), Netilmisin (Netromisin), Paromomisin (Humatin), Dihidrostreptomisin, lewat penggunaan intramuskular (IM), intravenous (IV), oral (PO), topikal (kulit, intraperitoneal, intrapleural dan irigasi luka).
- **Anti-Neoplastik (obat anti-kanker):** Cisplatin (Platinol), Bleomisin, Vincristin (LCP Oncovin), Nitrogen mustard, Vinorelbine

- **Diuretik:** Furosemide (Lasix), Bumetanide (Bumex), Torsemide (Demadex), *Ethacrynic acid* (Edecrin), Acetazolamide, Mannitol. Ketika digunakan bersama dengan Aminoglikosida, obat ini menambah kemungkinan ototoksisitas yang irreversibel.
- **Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs (NSAIDs):** Salisilat (Aspirin), Indometasin, Ibuprofen dan Naproxen
- **Quinine:** Quinidine, Chloroquine, Quinine (termasuk Q-vol), Air tonik
- **Berbagai Jenis Antibiotika:** Vancomisin (Vancocin), Capreomisin (Capastat), Viomisin (Viocin), Eritromisin, Minosiklin (Minosin), Polimiksin E (Colistin) dan Polimiksin B (Aerosporin).
- **Kimia Lingkungan:** Trichloroethylene, Xylene, Styrene, Butyl nitrite, Toluene, Hexane, Karbon disulfida, Merkuri, Mangan, Tin, Timbal, Karbon Monoksida, *strychnine*, arsen. Beberapa zat yang umum, misalnya semir dan alat penyemprot, pembersih karet, cat tiner, pengharum ruangan, pernis, obat organik, insektisida dan bahan pengawet kayu yang mengandung zat kimia ini.

Selain obat-obatan tersebut diatas, ditambahkan oleh Troost, *et al.* (1998), ototoksik juga disebabkan oleh: Kebisingan, *Acoustic neuroma*, *Meniere's disease*, Trauma, Tuli sensorineural mendadak, penggunaan zat ototoksik pada pengobatan topikal untuk telinga yang terjadi perforasi membran timpani dan bedah telinga, cairan pembersih telinga (*Scrub solution*) yang mencapai telinga tengah, sehingga dapat diabsorpsi ke cairan pada telinga dalam dan sediaan *providone iodine* dan *chlorhexidine* serta *ethyl alcohol* dan *acetone*.

## 1.2 Streptomisin dan Kanamisin

### 1.2.1 Farmakologi Streptomisin dan Kanamisin

#### 1.2.1.1 Fisikokimia

##### A. Streptomisin

Streptomisin merupakan antibiotika yang diisolasi dari *actinomycetes*, *Streptomyces griseus* oleh ahli mikrobiologi Amerika, Selman Abraham Waksman dan rekan-rekannya pada tahun 1944 (Anon. (b), 1999, Anon. (a), 1996, Katzung, 1995, Mutschler, 1991 dan Wattimena, *et al.*, 1991).

Streptomisin merupakan suatu basa triasidat dengan formula empiris  $C_{21}H_{39}N_7O_{12}$  (Katzung, 1995); terdiri atas molekul basa streptidin (= diguanidino-inosit), dan streptobiosamin (gula bercabang streptosa dan N-dimetilglukosamin) yang terikat antara yang satu dengan yang lain secara glikosidik (Katzung, 1995, Mutschler, 1991 dan Wattimena, *et al.*, 1991).

Streptomisin dipasarkan dalam bentuk garam sulfat. Nama kimia Streptomisin Sulfat adalah D-Streptamine, *O*-2-deoxy-2-(methylamino)-(alpha)-L-glucopyranosyl-(1→2)-*O*-5-deoxy-3-C-formyl-(alpha)-L-lyxofuranosyl-(1→4)-*N,N'*-bis(aminoiminomethyl)-,sulfate (2;3) (salt). Formula empiris Streptomisin Sulfat:  $(C_{21}H_{39}N_7O_{12})_2 \cdot H_2SO_4$  dan berat molekulnya 1457.38 (Anon. (a), 1999).

Terdapat sebagai bubuk putih atau hampir putih, larut dalam air dan tidak larut dalam alkohol. Larutan netral stabil untuk beberapa minggu pada temperatur di bawah 25°C dan pH 3-7. Streptomisin merupakan basa kuat, lebih aktif pada pH alkali. Ia dapat dioksidasi oleh  $H_2O_2$  dan  $NaClO$  pada pH 7-8. Ia dapat dioksidasi oleh  $H_2O_2$  dan  $NaClO$  pada pH 7-8.

## B. Kanamisin

Kanamisin merupakan antibiotika yang diisolasi dari *Streptomyces kanamyceticus* oleh Umezawa (Jepang) tahun 1957 (Anon. (a), 1996, Katzung, 1995, Mutschler, 1991, Wattimena, *et al.*, 1991).

Dalam senyawa ini ada 2 gula amino terikat dengan 2-desoksistreptamin melalui jembatan oksigen (Mutschler, 1991).

Nama kimia Kanamisin: *O*-3-amino-3-deoksi- $\alpha$ -D-glukopiranosil-(1 $\rightarrow$ 6)-*O*-[6-amino-6-deoksi- $\alpha$ -D-glukopiranosil(1 $\rightarrow$ 4)]-2-deoksi-D-streptamin, dengan rumus empiris  $C_{18}H_{36}N_4O_{11}$ . Kanamisin Sulfat, garam sulfat Kanamisin,  $C_{18}H_{36}N_4O_{11} \cdot H_2SO_4$  (Anon. (a), 1996).

Kanamisin berupa bubuk kristalin putih, larut dalam air, praktis tak larut dalam etanol (95%), sangat sukar larut dalam kloroform dan eter. (Wattimena, *et al.*, 1991). Kanamisin merupakan basa lemah ( $pK_a = 7,2$ ) (Katzung, 1995).

### 1.2.1.2 Spektrum Kerja

Mengacu kepada Tabel Spektrum Kerja Antibiotik Dan Anti Bakteri Wattimena, *et al.* (1991):

#### A. Spektrum Kerja Streptomisin:

- Terutama spesies yang lazimnya peka adalah kokus Gram positif: *S. aureus*; kokus Gram negatif: *N.meningitidis*, *N.gonorrhoeae*; basil Gram positif: *C.diphtheriae*; kokobasilus Gram negatif: *P.multocida*, *B.pertusis*, *H. influenza*; Basil Gram negatif: *S.typhi.paratyphi*, *Aures*, *Salmonella*, *Shigella*, *E.coli*, *...*

mirabilis, *P. indologenes*, *Providencia*, *Ps.seruginosa*, *Alcaligenes*, *Aeromonas*, *V. cholerae*, *Acinetobacter* (*Moraxella*).

- Paling sering digunakan dalam kombinasi adalah *Streptococcus*, *L.monocytogenes*, *Mycobacterium*.

### B. Spektrum kerja Kanamisin:

- Terutama spesies yang lazimnya peka adalah kokus gram positif: *S.aureus*; kokus Gram negatif: *N.meningitidis*, *N.gonorrhoeae*; basil Gram positif: *C.diphtheriae*; kokobasilus Gram negatif: *P.multocida*, *F.tularensis*, *Burcella*, *B.pertusis*, *H.influenzae*, *Y.pestis*; basil Gram negatif: *S.typhi*, *paratyphi*, *autres*, *Salmonella*, *Citrobacter*, *Alcaligenes*, *Aeromonas*, *Mycobacterium*.

#### 1.2.1.3 Mekanisme Kerja Terhadap Bakteri

Streptomisin dan Kanamisin termasuk dalam golongan antibiotika Aminoglikosida. Semua golongan Aminoglikosida mempunyai mekanisme kerja yang sama, melalui penghambatan sintesis protein bakteri (Katzung, 1995); Merupakan antibiotik bakterisid yang difiksasi pada subunit ribosom 30S bakteri, menyebabkan timbunan kompleks pemula sintesis protein; salah tafsir kode mRNA; produksi polipeptida abnormal (Wattimena, *et al.*,1991).

Cara tersebut dibagi dalam tahapan yang lebih rinci oleh Jawetz, *et al.*(1996), Katzung (1995) dan Mutschler (1991) sebagai berikut:

1. tahap pertama, perlekatan Aminoglikosida secara irreversibel ke protein

sehingga tidak terbentuk subunit 70S, yang menyebabkan gangguan yang kompleks pada sintesis protein.

2. tahap kedua, menghambat aktivitas normal “kompleks pemula” pembentukann peptida (mRNA + formil metionin + tRNA) pada unit 30S, sehingga sintesis protein akan ditekan, dipihak lain aminoasil – tRNA tidak dapat bergabung sehingga rantai peptida yang baru mulai tak dapat diperpanjang
3. tahap ketiga, pesan mRNA salah dibaca pada “daerah pengenalan” (proses translasi) ribosom dan sebagai akibatnya, asam amino yang salah dimasukkan ke dalam peptida ini, struktur protein dan protein enzim yang terbentuk salah (yang disebut nonsens protein) yang menghasilkan protein yang tidak fungsional, kerusakan sel yang irreversibel
4. tahap keempat, perlekatan Aminoglikosida mengakibatkan pecahnya polisom dan memecahnya menjadi “monosom” yang tidak dapat mensintesis protein.

#### **1.2.1.4 Absorpsi, Distribusi, Metabolisme dan Ekskresi**

Dijelaskan oleh Katzung (1995), Anon. (a) (1999) dan Mutschler (1991) bahwa absorpsi, distribusi, metabolisme dan ekskresi Streptomisin dan Kanamisin sebagai berikut:

Pada pemberian peroral, Streptomisin dan Kanamisin terabsorpsi sedikit atau sama sekali tidak diabsorpsi dari saluran pencernaan yang utuh, tetapi bisa



tinja. Setelah penyuntikan intramuskular, diabsorpsi baik dan cepat, terutama terdistribusi ke dalam ECF (Extracellular Fluid), yang memberikan kadar puncak dalam darah 30-90 menit. Ikatan terhadap protein rendah, hanya kira-kira 10% obat yang diabsorpsi akan terikat ke protein plasma.

Karena merupakan senyawa yang sangat polar, sehingga tidak mudah memasuki sel melainkan hanya terdistribusi dalam ruang ekstrasel dan sebagian besar tersingkirkan dari susunan saraf pusat dan mata, selain itu kemampuan untuk melewati sawar darah otak kecil. Bila ada radang aktif, konsentrasi dalam jaringan dan sekresi lebih rendah dibandingkan kadar plasma; kadar cairan serebrospinalis akan mencapai 20% kadar plasma dan pada meningitis neonatus kadarnya mungkin lebih tinggi, sedangkan urine, perilymphe, jaringan kortek renal, secara selektif mengikat Aminoglikosida sehingga meningkatkan konsentrasi di dalam plasma, >50% kadar plasma dicapai di dalam sinovial, pleural, pericardial, cavum peritoneal. Untuk memperoleh kadar aktivitas yang lebih tinggi pada struktur tersebut maka obat ini harus diberikan secara langsung. Diperlukan penyuntikan intratekal atau intraventrikular untuk mencapai kadar yang tinggi di dalam cairan serebrospinalis. Konsentrasi pada kebanyakan sekresi juga sedang; dalam empedu, ia dapat mencapai 30% kadar darah.

Difusi ke dalam cairan pleura dan sinovial dapat mencapai konsentrasi 50-90% kadar plasma pada terapi yang lama. Tidak ditemukan pemecahan metabolik yang bermakna. Waktu paruh dalam serum 2-3 jam. Ekskresi terutama melalui filtrasi glomerulus dan sangat menurun dengan melemahnya fungsi ginjal. Bila

## 1.2.2 Hubungan Ototoksisitas dengan Streptomisin dan Kanamisin

Streptomisin dan Kanamisin merupakan bakterisid golongan Aminoglikosida yang paling sering menimbulkan ototoksisitas (Haybach, 1996). Mereka memasuki sel rambut telinga dalam dan menyebabkan degenerasi sel, sehingga dapat menimbulkan ototoksisitas menetap (Haybach, 1996).

Menurut Ber dan Ruedi cit. Hendarmin, *et al.* (1975), pada keracunan Streptomisin dan Kanamisin mula-mula terjadi degenerasi sel rambut bagian luar. Pada percobaan binatang oleh Hawkins dan Darrouzet, *et al.* cit Hendarmin, *et al.* (1975) dapat dibuktikan adanya kerusakan yang sama telah dilaporkan oleh Benitez, Schuknecht dan Brandenburg, Igarashi, *et al.*, Jorgensen, *et al.* dan Matz, *et al.* cit. Hendarmin, *et al.* (1975), kerusakan terutama didapat pada sel rambut bagian luar, berupa hilangnya susunan sel rambut dan *pillar cell*. Kerusakan dapat juga terjadi di *stria vascularis* dan berupa terganggunya komposisi kimia peri dan endolimfa yang normal akibat kelainan membran Reissner.

Sel rambut luar merupakan daerah primer kerusakan. Perjalanan kerusakan dari basal ke apikal akhir kokhlea dan berlanjut dari luar ke dalam sel rambut. Keparahan kehilangan pendengaran akibat kerusakan ini dapat berlanjut dari sedang ke parah sesuai kerusakan dari sel rambut luar kemudian sel rambut dalam (Anon., 1998).

Tsuji, *et al.* (1999) dalam penelitiannya, Streptomisin dan Kanamisin ditemukan mempunyai efek yang hampir sama. Keduanya mempunyai efek ototoksisitas pada sel-sel di bagian-bagian yang sama. Pada sel-sel bagian-bagian yang sama.

crista 62% untuk Streptomisin dan 69% untuk Kanamisin. Di dalam macula, Streptomisin 41% dan Kanamisin 28%.

Ototoksisitas secara kumulatif berhubungan dengan total dosis harian, ketika 1,8 – 2 g/hari diberikan, gejala ototoksisitas berkembang dalam empat minggu pada pasien, terutama dalam usia tua dan gagal ginjal. Dari 4 – 15 % pasien yang menerima Streptomisin dan Kanamisin 1 g/hari lebih dari satu minggu menimbulkan ketulian yang sering timbul sesudah periode laten cepat (7 –10 hari) dan secara lambat menjadi parah jika pengobatan diteruskan. Akhirnya diikuti ketulian menetap (Anon., 1992).

Hal tersebut didukung oleh Anon. (a) (1999), bahwa derajat kerusakan secara langsung berbanding lurus dengan dosis, lama penggunaan, umur, fungsi ginjal dan adanya disfungsi auditorius sebelumnya. Hal sama juga dikatakan oleh Katzung (1995), bahwa frekuensi keparahan gangguan ini sebanding dengan umur penderita, besarnya dosis tunggal yang digunakan, kadar obat dalam darah dan lama pemberian. Disfungsi vestibular dapat timbul setelah kadar darah yang luar biasa tingginya dalam beberapa minggu (misalnya pada individu dengan gangguan fungsi ginjal) atau beberapa bulan dengan kadar darah yang relatif rendah. Setelah obat dihentikan, sering terjadi beberapa kompensasi dan perbaikan parsial, sedangkan jika keulian sering menetap.

Streptomisin dan Kanamisin melewati plasenta dengan kadar plasma pada plasenta sama dengan kadar maternal dan dapat memasuki air susu ibu (ASI) dari plasenta terutama melalui difusi pasif.



(donovanosis, granuloma inguinale), *H. ducreyi* (chancroid), *H. influenzae* (pada pernafasan, endocardial dan infeksi meningeal- sudah secara kombinasi dengan antibakteri lain), *K. pneumoniae pneumonia* (secara kombinasi dengan antibakteri lain), *E. coli*, *proteus*, *A. erogenes*, *K. pneumoniae* dan *Enterococcus faecalis* dalam infeksi traktus urinarius, *Streptococcus viridans*, *enterococcus faecalis* (pada infeksi endocardial- secara kombinasi dengan penicillin), Gram-negative bacillary bacteremia (secara kombinasi dengan antibakteri lain).

Sehingga walaupun 2 tahun setelah ditemukannya Streptomisin tahun 1944, efek toksik telah dilaporkan, tetapi karena nilai efektivitas yang tinggi dan faktor ekonomis, sehingga masih dipertimbangkan dalam pengobatan tuberkulosis sebagai obat kombinasi pengganti pertama dan infeksi Gram negatif yang serius (misalnya *Francisella tularensis*).

### 1.3.2 Kegunaan Klinik Kanamisin

Kanamisin telah digunakan dalam terapi kombinasi Tuberkulosis. Obat tersebut dapat menghambat basil tuberkel dalam konsentrasi yang mungkin dapat dicapai *invivo*, tetapi jauh kurang efektif dibandingkan dengan obat pilihan pertama. Kadang-kadang ia bermanfaat dalam terapi infeksi karena mikobakteria "atipik" (Katzung, 1995).

Sebelum pemakaian terbatas hanya lokal pada mata (Mutschler, 1991), Kanamisin banyak digunakan dokter anak karena khasiatnya yang baik terhadap *E. coli*, sentikemi urem, nekrotik dan meningitis pada bayi (Henderson, *et al.* 1975).

Ditambahkan oleh Wattimena, *et al.* (1991), obat ini digunakan untuk sirosis (penyakit hati *cirrhosis*).

Sekarang obat ini tidak lagi direkomendasikan penggunaannya secara parenteral, karena Kanamisin paling toksik diantara golongan Aminoglikosida yang lain (Anon., 1992). Hal ini didukung Katzung (1995) bahwa sekarang Kanamisin terutama terbatas bagi penggunaan topikal dan oral. Kanamisin dapat menekan infeksi usus, flora koliformis pada koma hepatikum dan pengurangan flora usus pra bedah dan sirosis hepatis. Hal yang sama juga dikatakan oleh Jawetz, *et al.* (1996) Kanamisin digunakan sebagai obat kombinasi untuk mengurangi flora usus sebelum operasi, sering dengan kombinasi bersama eritromisin dan digunakan terbatas secara lokal pada infeksi permukaan kulit dan luka.

#### **1.4 Efek Merugikan Streptomisin dan Kanamisin**

Pada pemakaian lama Streptomisin dan Kanamisin terjadi kerusakan saraf kranial ke-8 karena itu akan menyebabkan gangguan keseimbangan dan pendengaran (Mutschler, 1991). Efek toksik terserius Streptomisin adalah gangguan fungsi vestibular, vertigo, hilangnya keseimbangan oleh karena Streptomisin dapat merusak labirin vestibular, walaupun kadang-kadang dapat juga menyebabkan ketulian. Kanamisin dapat merusak labirin vestibular maupun kokhlea. Kanamisin lebih mempengaruhi fungsi kokhlea (pendengaran) daripada fungsi vestibular sehingga lebih menimbulkan ketulian tuli sensorineural

Kehilangan pendengaran akibat ototoksisitas dimulai dalam frekuensi tinggi (4.000Hz dan di atasnya) dan berkembang ke frekuensi sedang (1.000-2.000Hz). Keparahan kehilangan dapat berlanjut sesuai kerusakan dari sel rambut luar kemudian sel rambut dalam (Anon., 1998). Kehilangan pendengaran yang terjadi bersifat irreversibel (menetap), sebaliknya vertigo dan kesulitan mempertahankan keseimbangan cenderung bersifat sementara dan terjadi kompensasi lengkap. Meskipun demikian apabila terjadi kerusakan parah, kehilangan menetap sensitivitas vestibular dapat terjadi.

Penggunaan Streptomisin dan Kanamisin oleh wanita hamil dapat membawakan resiko toksisitas pada fetus selama periode kehamilan antara 4-9 bulan dan pada bayi di periode minggu terakhir kehamilan (Wattimena, *et al.*, 1991). Pendapat ini didukung oleh Troost, *et al.* (1998), ototoksisitas kongenital dapat terjadi ketika wanita hamil menerima agen ototoksik. Jika agen ototoksik melewati plasenta ke embrio yang berkembang atau fetus, kerusakan sistem auditori dan vestibular dapat terjadi, dengan akibat yang berbahaya termasuk ketulian menetap atau gangguan keseimbangan. Di satu sisi, kapasitas fungsi ginjal yang belum memadai pada bayi akan meningkatkan waktu paruh Aminoglikosida ini di dalam tubuhnya serta memperbesar resiko efek samping, karena laju filtrasi glomerulus yang erat berkaitan dengan bersihan kreatinin, berkisar hanya sekitar 10 ml/menit (harga normal pada orang dewasa 120 ml/menit). Ini berarti bahwa laju ekskresi melalui ginjal pada bayi dalam minggu pertama kehidupan pada nekaknya lebih kecil dibandingkan dengan pada orang

Streptomisin dan Kanamisin adalah basa lemah dengan Indeks Terapi yang sempit, berarti dosis toksik dan dosis terapi berdekatan letaknya, sedangkan konsentrasi yang dapat dicapai dalam ASI lebih tinggi dari dalam plasma, sehingga bayi yang menyusui dapat terpapar oleh obat tersebut.

Streptomisin dan Kanamisin diekskresikan terutama melalui filtrasi glomerulus ginjal, sehingga pada penderita dengan gangguan fungsi ginjal, terdapat bahaya penimbunan obat efek toksik. Pasien usia lanjut khususnya, akan lebih menantang resiko tinggi pada penggunaan antibiotik Aminoglikosida ini, karena sifat ototoksiknya (Wattimona, et al. 1993).