

PENICILLIN DALAM PENGOBATAN INFEKSI MENINGOCOCCI

Oleh: Samekto Wibowo

Bagian Farmakologi Fakultas Kedokteran Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta

PENDAHULUAN

Meningococci masuk dalam nasopharynx banyak orang, walau hanya sedikit yang sampai menimbulkan gejala infeksi meningococci. Infeksi meningococci merupakan berbagai manifestasi sebagai akibat masuknya meningococci dalam tubuh manusia (Wintrobe *et al.*, 1970).

Penyakit meningococcal yang serius terjadi bila ada invasi pada aliran darah dan berkembang dalam bentuk meningitis; atau terjadi bacteriemia yang menghasilkan collaps sirkulasi dan kematian. Kematian bisa terjadi dalam dua puluh empat jam.

Singkatnya waktu yang tersedia untuk usaha pengobatan, memaksa orang untuk berusaha mencari obat yang sebaik-baiknya buat penderita ini. Mestilah dicari jenis obat yang efektif, yang poten. Dan obat itu, haruslah bisa bekerja dalam waktu yang paling singkat.

Tulisan ini berusaha menunjukkan, sejauh mana usaha yang dilakukan orang ke arah tujuan tersebut.

Meningitis oleh karena Meningococci

Meningitis dan meningococcemia ditandai dengan adanya hemorrhagi yang karakteristik, dengan gejala klinik seperti:

- petechiae: misalnya di daerah nasal, conjunctival
- adanya laesi, rash: pada bibir, badan dan kepala
- adanya neck stiffness, Kernig sign positif dan rectus palsy.

Gejala di atas yang dicatat oleh Easton *et al.*, berlangsung dalam beberapa jam sampai beberapa hari. Komplikasi yang mungkin ada di antaranya ialah:

- Pada CNS: konvulsi
respirasi Cheney-Stokes
unilateral neuronal deafness
nerve palsy: n. VII, n. VIII
ptosis unilateral
- arthropathi
- chest infection
- pericarditis
- hematuria
- diarrhea, vomiting (Easton *et al.*, 1974)

Diagnosis meningitis dan meningococemia ditetapkan dengan didapatkannya *N. meningitidis* dalam kultur darah, cairan spinal, daerah petechiae pada penderita. Pada penderita dengan *suspect meningitis*, diagnostik bakteriologis cairan cerebrospinal sangatlah penting.

Pada meningitis bakteriel, cairan cerebrospinal akan nampak:

- purulen
- terdapat kenaikan jumlah cel. (Pada cairan cerebrospinal normal terdapat cel mononuclear, jumlahnya kurang dari 5 per millimeter kubik. Di sini pada meningitis bakteriel biasanya lebih besar dari 1000 cel per millimeter kubik)
- cel polymorphonuclear dominan
- konsentrasi glucose dalam cairan spinal berkurang. (Normal 50-70/100 cc, lebih rendah dari konsentrasi dalam darah 20 mg/100 cc; Belson, 1967).

Tetapi pada meningitis oleh karena: — bacil tuberkel
— *non-bacterial agent*: virus,
fungsi, protozoa,

cairan tersebut akan: — non-purulen
— jumlah cel mononuclear tinggi
— glucose: normal/dapat berkurang (Bailey, 1966).

Walaupun begitu, pada awal meningitis bakteriel, jumlah cel mungkin rendah dan tanpa adanya cel multinuclear, sedang pada awal tuberculosis atau meningitis viral polymorphonuclear bisa predominan.

Microorganisme yang bisa terdapat dalam cairan cerebrospinal, biasanya:

- *Haemophilus influenzae*, type b (*infant, children*)
- *Diplococcus pneumoniae* (pneumococcus)
- bacilli coliform, *Pseudomonas* dan *Proteus* species
- staphylococci, streptococci (termasuk enterococci)
- dan lain-lain di antaranya: *Neisseria meningitidis* (meningococcus).

Pengobatan terhadap infeksi meningeal akan menyangkut masalah bagaimana suatu obat melintasi *barrier* darah-otak. Oleh karena kemampuan menembus *barrier* akan menentukan konsentrasinya di dalam cairan cerebrospinal.

Lintasan ke dalam cairan cerebrospinal

Kebanyakan obat memasuki atau meninggalkan otak dan cairan cerebrospinal dengan diffusi passif. Pemasukan obat ke otak, pada prinsipnya melalui capillair cerebral, walau beberapa obat tertentu memasuki cairan cerebrospinal melalui plexus choroideus CNS, melalui *barrier* darah otak. *Barrier* ini merupakan lintasan cel lipoidal yang mengelilingi capillair otak dan akan mengurangi kecepatan pemasukan beberapa macam obat.

Kecepatan pemasukan obat berhubungan dengan beberapa faktor (Melmon, 1972):

- koefisien kelarutan lipid-air
- derajat ionisasi pH plasma
- ikatan dengan protein plasma.

Kenaikan kelarutan dalam lipid, pengurangan ionisasi atau ikatan plasma akan memperbesar pemasukannya. Sebaliknya, kelarutan yang tinggi

dalam air, mudah terionisasi serta sangat terikat protein plasma, akan sukar masuk dalam cairan cerebrospinal dan jaringan otak.

Waktu yang diperlukan untuk menghasilkan keseimbangan konsentrasi obat antara plasma dan jaringan, merupakan *fungsi* permeabilitas membran untuk obat itu.

Obat yang sangat mudah masuk CNS dalam waktu singkat akan bisa mencapai suatu keseimbangan, di mana konsentrasi obat di otak yang diharapkan terpenuhi. Sedangkan obat yang sukar atau sangat lambat memasuki CNS, memerlukan suatu aturan pemakaian yang konstan sebelum konsentrasi puncak di otak tercapai. Pemberian obat-obat itu secara kontinu, suatu saat akan menimbulkan efek sentral, sejalan dengan pengurangan konsentrasi obat dalam plasma.

Dengan demikian, dalam suatu keadaan di mana terdapat infeksi di daerah meningeal, pada prinsipnya hanya bisa dicapai dengan obat-obat yang bisa memasuki cairan cerebrospinal, perlu pula dipilih obat di mana mikroorganisma cukup sensitif terhadap obat itu. Dan yang penting pula, obat itu haruslah beraksi cukup cepat dan efektif.

Obat-obat terhadap infeksi meningococci

Obat-obat yang bisa dan sering dipakai sampai saat ini terhadap infeksi meningococci ialah:

1. Golongan sulfonamides
2. Golongan *broad-spectrum antibiotic*: tetracyclin, chloramphenicol
3. Golongan penicillin.

1. Golongan Sulfonamides

Obat-obat yang masuk golongan ini terutama beraksi bakteriostatik. Hanya dalam keadaan tertentu, misalnya dalam konsentrasi yang tinggi bisa bakterisidal. Dibanding dengan golongan antibiotica, sulfonamides kurang poten (Goodman, 1971).

Pertumbuhan bakteri yang sensitif dihambat pada konsentrasi mendekati 1 : 10.000 sampai 1 : 20.000 dengan sulfonamide, tapi dengan penicillin hanya 1 : 50.000.000.

Aksi antibakterial sulfonamide ini masih dihambat lagi oleh darah, pus dan produk jaringan yang rusak.

Walau begitu, sulfonamide mempunyai spektrum yang luas, meliputi bakteri Gram + dan Gram - ; misalnya:

- *Streptococcus pyogenes* (kecuali type H & M)
- pneumococci
- beberapa strain *Bacillus anthracis* dan *Corynebacterium diphtheriae*
- *Haemophilus influenzae*
- dan lain-lain, juga *N. meningitidis*, tapi ternyata kemudian banyak yang tidak sensitif terhadap sulfonamide.

Sulfonamide tidak berefek pada virus, *Spirochaeta*, *Tripanosoma* dan lain-lain parasit protozoa.

Mekanisme aksi sulfonamide dikemukakan oleh Woods & Fildes: sulfanilamide dan *para-amino benzoic acid* bersaing untuk mendapat receptor enzim yang sama. Aksi bakteriostatik sulfonamide dihambat

oleh PABA, sebaliknya penggunaan normal PABA oleh bakteri dicegah oleh sulfonamide.

2. Golongan *broad-spectrum antibiotic*: Tetracyclin dan Chloramphenicol. Bersama-sama dengan chlortetracyclin, oxytetracyclin dan demethylchlortetracyclin, tetracyclin diisolasi dari *Streptomyces*. Spektrum tetracyclin lebar, meliputi bakteri Gram + dan Gram —; di antaranya: — Rickettsiae, amebae, mycoplasma, lymphogranuloma venereum dan lain-lain. Chloramphenicol diisolasi dari *Streptomyces venezuelae*. Chloramphenicol mempunyai spektrum yang lebar juga, meliputi bakteri Gram + dan —, misalnya: *scrub typhus*, *Rocky Mountain spotted fever*, *S. typhi*, *E. coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Neisseria* dan lain-lain. Aksi tetracyclin terutama bakteristatis, pada konsentrasi yang sangat tinggi bakterisidal. Baik tetracyclin maupun chloramphenicol menghambat *synthese protein* bakteri.

3. Golongan Penicillin

Penicillin bisa dibagi dalam 3 golongan utama (Meyers, 1970):

- aktivitas tinggi terhadap bakteri Gram positif, inaktivasi oleh penicillinase (misalnya: Penicillin G, Penicillin V)
- aktivitas terhadap bakteri Gram positif lebih rendah, tapi resisten terhadap penicillinase (misalnya: Methicillin, Dicloxacillin)
- *broad-spectrum*: efektif terhadap bakteri Gram positif dan Gram negatif, inaktivasi oleh penicillinase (misalnya: Ampicillin, Carbenicillin).

Beraksi terutama bakterisidal. Kebanyakan penicillin lebih efektif terhadap bakteri Gram positif daripada Gram negatif.

Konsentrasi 0,002 – 1 ug/cc, Penicillin G adalah lethal bagi bakteri Gram positif. Konsentrasi diperlukan 10 – 100 kali lebih besar, baru bakteri Gram negatif terpengaruh, kecuali gonococci yang sensitif terhadap penicillin.

Di antara preparat penicillin yang paling aktif ialah penicillin G dan Ampicillin. Penicillin mempengaruhi mikroorganisme selama pertumbuhan, tapi berefek kecil atau tidak berefek pada masa istirahat. Tidak hanya menghentikan pertumbuhan, tapi membunuh mikroorganisme dalam konsentrasi yang cukup.

Penicillin mengganggu proses *synthese normal* pada pembentukan dinding sel bakteri (Wilson, 1969).

Penicillin G merupakan *drug of choice* untuk infeksi (Meyers, 1970):

- gonococci, pneumococci, streptococci
- meningococci, *non-beta lactamase producing staphylococci*
- *Treponema pallidum* dan banyak spirochaeta lain
- *Bacillus anthracis* dan Gram positif lain
- *Clostridia*, *Listeria*, bacteriodes dan *Streptobacillus*.

PEMBICARAAN

Di muka telah dikatakan, bahwa ada 3 golongan obat yang bisa dipakai dalam pengobatan infeksi meningococci. Sulfonamide dan tetracyclin/

chloramphenicol, keduanya cukup bisa melintasi *barrier* darah-otak. Bahkan sebenarnya sulfonamide bisa menjadi pilihan utama terhadap infeksi meningococci (Goodman, 1971). Tetapi ia tidak dipakai sebagai bahan injeksi pada infeksi meningococci oleh karena terdapatnya meningococci yang ternyata resisten terhadap sulfonamide.

Chloramphenicol dan tetracyclin bereffek baik juga terhadap meningococci, tetapi tidak banyak digunakan, kecuali pada penderita yang allergis terhadap penicillin. Hemisuccinat chloramphenicol dipakai 4,0 - 6,0 gram/hari dalam dosis terbagi (dewasa) atau 1 gram tiap 6 jam selama 12 - 14 hari. Easton *et al.* bahkan memakai terapi tripel: penicillin, sulfonamide dan chloramphenicol (Easton *et al.*, 1974). Dia juga mendapatkan kasus yang resisten terhadap sulfonamide; sementara tidak didapatkannya yang resisten terhadap penicillin.

Akan tetapi hal-hal di atas masih ditambah lagi kenyataan bahwa baik sulfonamide maupun tetracyclin/chloramphenicol ialah *bakteriostatis*, sedang penicillin *bakteriosidal*.

Dalam suatu keadaan, di mana pengobatan intensif harus cepat dilakukan, pemakaian bakterisid lebih menguntungkan daripada bakteriostatik. Infeksi meningococci, yang hanya berlangsung dalam beberapa jam sampai beberapa hari, bahkan kematian bisa terjadi dalam 24 jam, membutuhkan tindakan pengobatan yang efektif dalam waktu yang singkat. Dan dari ketiga golongan obat di atas, hanyalah *penicillin* yang tepat diberikan.

Pernah ditulis bahwa penicillin tidak didapatkan pada cairan cerebrospinal setelah pemberian intravenus pada kucing maupun manusia (Herrel, 1946). Sampai dengan dosis 100.000 U penicillin/hari intravenus, tidak ada aktivitas penicillin pada cairan cerebrospinal; kecuali bila bahan itu diberikan secara intrathecal. Untuk memperoleh penicillin dalam cairan cerebrospinal, ternyata diperlukan dosis yang sangat besar.

Ke dalam cairan cerebrospinal penicillin bisa melalui plexus choroideus atau secara diffus dari cairan interstisiel otak dan medulla spinalis. Dalam keadaan meningitis suppurativa diketahui bahwa permeabilitas plexus choroideus bertambah, difusi penicillin dari darah ke cairan cerebrospinal bertambah, demikian pula difusi dari cairan interstisiel otak dan medulla spinalis yang mengandung bahan ini (Kolmer, 1947).

Walaupun begitu, pada kasus meningitis purulen yang pernah dicatat, yang mendapat injeksi i.m. 20.000 - 60.000 U yang ditest setelah 1 - 2 jam, tetap didapatkan hasil yang negatif, juga pada penderita meningitis tuberculosa. Karena itu tetap banyak yang menganjurkan pemberian preparat secara intrathecal pada meningitis suppurativa (Herrel, 1964; Wilson, 1969; Krantz, 1969), walaupun nampak pada meningitis syphilis dan neurosyphilis lain-lain injeksi i.m. mungkin sudah cukup (Kolmer, 1947). Untuk meningitis bakteriel diperlukan dosis 8 - 12.000.000 U/hari (Keefer, 1950).

Sekarang orang berpendapat, penicillin G yang merupakan *drug of choice* untuk infeksi meningococci, diberikan per intravenus (Wintrobe, 1970). Dosis dewasa 12 - 24.000.000 U/hari, pediatri 16 juta U/sq.m./hari. Pada meningococcemia 5 - 10.000.000 U/hari, oleh karena di sini tidak diperlukan *level* yang tinggi pada cairan cerebrospinal. Terapi dilanjutkan minimum 7 hari atau 4 - 5 hari setelah penderita afebril.

Jarang terjadi *relaps*. Ampicillin dengan dosis 200 mg/kg/bb/hari sama efektifnya dengan penicillin G. Bahkan ini dianjurkan untuk terapi awal meningitis pada anak-anak, oleh karena efektif pula terhadap *H. influenzae*.

Memang penicillin bisa disebut tidak dapat masuk dalam cairan cerebrospinal bila meninges normal. *Level* plasma yang lebih rendah dari 10 U/cc tidak akan dapat menimbulkan konsentrasi yang efektif pada cairan cerebrospinal. Pemberian secara i.v. (dengan dosis yang lebih besar dari 25.000.000 U/24 jam) akan menimbulkan konsentrasi dalam cairan cerebrospinal lebih besar dari 0,5 U/cc, dibanding dengan dalam plasma 50 U/cc plasma.

Walau *level* darah 100 - 300 U/cc, konsentrasi dalam cairan cerebrospinal hanya 1 - 6 U/cc. Pada inflamasi meninges, konsentrasi dalam cairan cerebrospinal lebih tinggi (Goodman, 1971; Meyers, 1970). Walau *levelnya* tetap bervariasi, tapi sering terapeutis.

Demam juga menaikkan penetrasi penicillin ke cairan cerebrospinal, mungkin sebagai hasil vasodilatasi dan kenaikan aliran darah otak. Oleh karena itu meningitis pneumococcal dan meningococcal bisa diobati tanpa injeksi intrathecal (Meyers, 1970) walaupun beberapa klinisi tetap menganjurkan cara intrathecal di samping injeksi intramuskular dalam waktu yang sama (Goodman, 1971). Terhadap meningococci ini disebut pula, bahwa Ampicillin dengan dosis 200 mg/Kg BB sama efektifnya dengan penicillin G.

Sementara itu rupanya selalu dicari kemungkinan penggunaan preparat lain dalam golongan penicillin yang paling baik penetrasinya pada cairan cerebrospinal. Armengaud dan Auvergnat membandingkan konsentrasi penicillin dan Ampicillin dalam cairan cerebrospinal pada serum anjing, konsentrasi bahan itu merupakan *fungsi* type pemberian per intravenous, dengan dosis yang sebanding. Penicillin G didapatkan konsentrasi yang lebih tinggi daripada Ampicillin (Auvergnat, 1974), sedang *Amoxycillin*, suatu Penicillin semisynthetic, bisa disebut sebagai pengganti Ampicillin (Laurence, 1973).

Auvergnat (1974) membandingkan kemampuan sirkulasi antara penicillin G dengan Amoxycillin sebagai *fungsi* cara pemberiannya pada serum dan cairan cerebrospinal. Percobaan itu menunjukkan bahwa Amoxycillin mempunyai konsentrasi dalam serum yang lebih kecil daripada penicillin, tetapi dalam cairan cerebrospinal konsentrasi Amoxycillin lebih besar daripada penicillin.

Amoxycillin mempunyai kemampuan lebih besar untuk menembus ke daerah meningeal lebih-lebih lagi dengan cara pemberian infus lambat, sedangkan puncak konsentrasinya lebih tinggi daripada yang pernah ditunjukkan dengan dua antibiotica lain di atas yang umumnya dipakai pada meningitis purulen.

Amoxycillin akan bisa merupakan antibiotica yang ideal pada pengobatan tersebut, seandainya pemberiannya juga bisa secara parenteral pada manusia (Auvergnat, 1974). Sehingga selain faktor sensitivitas micro-

organismenya, kemampuan penetrasi ke dalam cairan cerebrospinal tidaklah kecil artinya, bahkan ini pun masih ditambah lagi dengan cara pemberiannya, oleh karena ternyata konsentrasinya pun merupakan *fungsi* cara pemberian obat itu.

KESIMPULAN

Infeksi meningococci membutuhkan obat-obat yang tidak saja efektif terhadap microorganismenya, tapi juga mampu melintasi *barrier* darah-otak. Obat-obat yang bisa dipakai ialah:

- Sulfonamide
- *Broad-spectrum antibiotica*: tetracyclin, chloramphenicol
- Penicillin.

Di antara ketiga golongan obat tersebut, yang terbaik ialah penicillin. Dan ternyata cara pemberian obat tersebut berpengaruh pula terhadap konsentrasinya dalam cairan cerebrospinal.

Dalam beberapa percobaan ternyata Amoxycillin, suatu penicillin semisynthetis, memberi tanggapan cukup baik terhadap faktor tersebut di atas. Hanya saja masih harus dibuktikan manfaat itu pada penderita manusia.

RINGKASAN

Banyak obat yang dipakai dalam pengobatan infeksi meningococci, di antaranya ialah penicillin. Obat pilihan bukan saja harus mempunyai efektivitas terhadap microorganismenya, juga harus mempunyai kemampuan masuk dalam cairan cerebrospinal. Inflamasi meninges memperbesar pemasukan obat ke dalam cairan itu.

Banyak obat masuk dalam golongan penicillin, tapi semuanya termasuk golongan yang sukar menembus *barrier* darah-otak. *Amoxycillin*, suatu preparat penicillin semisynthetis yang baru, mempunyai kemampuan masuk dalam cairan cerebrospinal yang lebih besar. Lebih-lebih lagi bila diberikan secara infus intravenus yang lambat. Percobaan telah dilakukan pada anjing. Seandainya hal itu juga berlaku pada manusia, tentulah akan sangat menggembirakan.

KEPUSTAKAAN

- Auvergnat, J.C. 1974 A comparative experiment study of the circulation of Amoxycillin and penicillin G in the cerebrospinal fluid of dogs as a function of the type of i.v. administration. *J. Int. Med. Res.* (2) : 189.
- Easton, D.M., *et al.* 1974 Out-break of meningococcal disease in Devon. *Brit. Med. J.* (1) : 507-9.
- Bailey, W., Scott, R., & Elvyn, G. 1966 *Diagnostic Microbiology.*, ed. 2. C.V. Mosby Company, St. Louis.
- Belson, P.B., & Walsh, M. 1967 Cecil Loeb's *Textbook of Medicine.* ed. 12. W.B. Saunders Company, Philadelphia.
- Goodman, L.S., & Gilman, Alfred 1971 *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, ed. 4. McMillan Co., London.

- Herrel, Wallace E. 1946 *Penicillin and Other Antibiotic Agent*. W.B. Saunders Company, Philadelphia.
- Keefer, Clesters, & Anderson, Donald G. 1950 *Penicillin and Streptomycin in The Treatment of Infection*, ed. 2. Oxford University Press, New York.
- Kolmer, John A. 1947 *Penicillin Therapy, Excluding Streptomycin, Thyrothricin and Other Antibiotic Therapy*. ed. 2. Appleton - Century Company, New York.
- Krantz, John C., Jr. & Carr, C. Jellef 1969 *Pharmacologic Principles of Medical Practice*, ed. 7. Williams and Wilkins Company, Baltimore.
- Laurence, D.R. 1973 *Clinical Pharmacology*, ed. 4. English Language Book Society and Churchill Livingstone.
- Meyers, Frederick H. 1970. *Review of Medical Pharmacology*, ed. 2. Lange Medical Publication, Los Altos.
- Melmon, Kenneth, & Morelli 1972 *Clinical Pharmacology*. McMillan Company, New York.
- Wilson, Andrew, & Schild, H.O. 1969 *Applied Pharmacology*, ed. 10. English Language Book Society and J.C.A. Churchill Ltd., London.
- Wintrobe, Maxwell, *et al.* (eds) 1970 *Harrison's Principles of Internal Medicine*, ed. 6. Blakiston Publication, McGraw - Hill, New York.
-