



[www.esaunggul.ac.id](http://www.esaunggul.ac.id)

## Antibiotik Beta Laktam

**Dr. Aprilita Rina Yanti Eff., M.Biomed., Apt**  
Prodi Farmasi  
**FAKULTAS ILMU-ILMU KESEHATAN**

## Kemampuan Akhir yang diharapkan

Mahasiswa mampu menguraikan pengertian tentang antibiotik beta lactam: Cara kerja dan efek obat antibiotik golongan betalaktam serta kegunaan dan cara penggunaannya secara klinis dengan benar

# PENISILIN

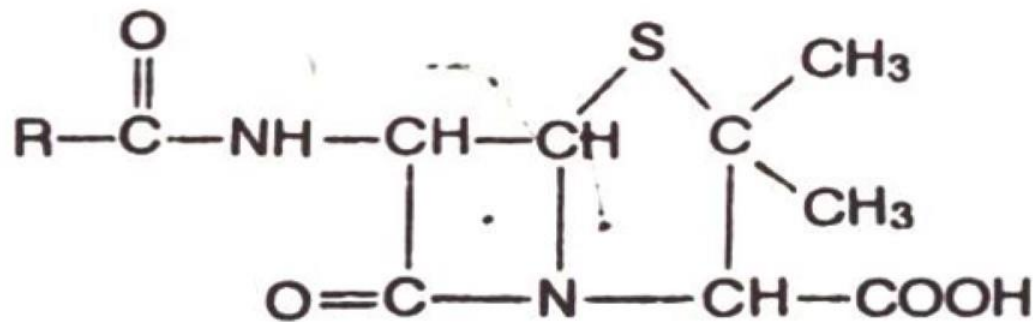
## Sejarah & sumber

- Penisilin semisintetis → diperoleh dg mengubah struktur penisilin alam atau sintesis dari 6 aminopenisilinat
- Digolongkan sbg AB beta laktam → krn punya cincin laktam yg unik dg 4 anggota

# Kimia

Merupakan asam organic, tdd :

- 1 inti siklik : tdd cincin tiazolidin & cincin beta laktam
- Rantai samping : gugus amino bebas



# Jenis penisilin

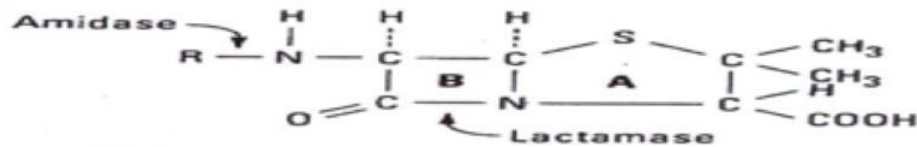
1. Penisilin alam : benzil penisilin/penisilin G & fenoksimetilpenisilin / penisilin V
2. Penisilin anti stafilokukokus : Metisilin & nafsilin
3. Penisilin isoksazolil ; Oksasilin, kloksasilin , dikloksasilin & lkuklosasilin

## Jenis penisilin

4. Aminopenisilin : ampisilin, amoksisilin
5. Penisilin antipseudomonas : karbensilin, tikarsilin & azlosilin
6. Penisilin dg spectrum diperluas : mezlosilin & piperasilin

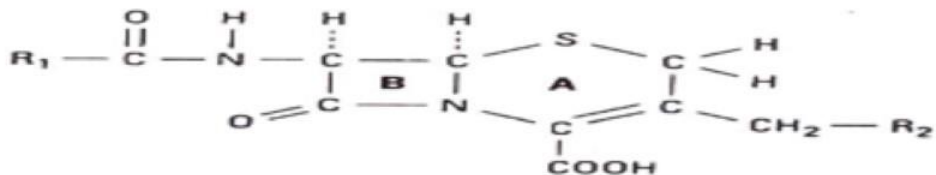
# Aktivitas antimikroba

- Satuan daya aktivitas kerja potensi penisilin → potensi, dinyatakan dalam 2 jenis satuan
  - UI, 1 mg Na penisilin G  $\approx$  1667 UI / 1 UI
  - 0.6  $\mu$ g
  - Berat



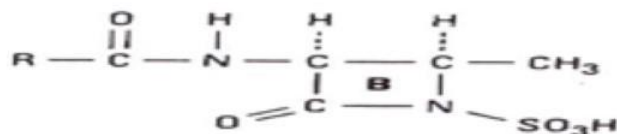
**PENICILLIN**

**Substituted 6-aminopenicillanic acid**



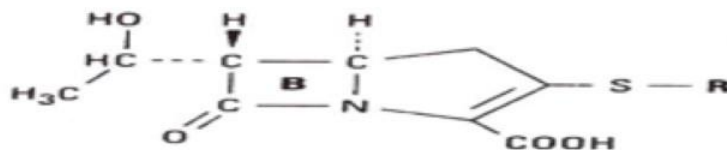
**CEPHALOSPORIN**

**Substituted 7-aminocephalosporanic acid**



**MONOBACTAM**

**Substituted 3-amino-4-methylmonobactamic acid (aztreonam)**



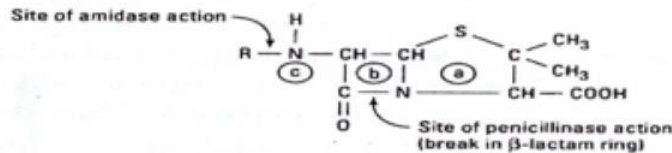
**CARBAPENEM**



**Substituted 3-hydroxyethylcarbapenemic acid (imipenem)**

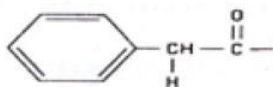
Gambar 43-1. Struktur-struktur inti empat keluarga antibiotik beta-laktam. Cincin bertanda B pada setiap struktur adalah cincin beta-laktam. *Penicillin* tersebut rentan terhadap metabolisme dan inaktivasi bakteri oleh berbagai amidase dan laktamase pada tempat-tempat yang ditunjukkan oleh panah. Perhatikan bahwa *carbapenem* mempunyai perbedaan konfigurasi stereokimia pada cincin laktam yang tampaknya memberi resistensi terhadap beta-laktamase. Substituen-substituen untuk keluarga-keluarga *penicillin* dan *cephalosporin* ditunjukkan masing-masing pada Gambar 43-2 dan Gambar 43-6.





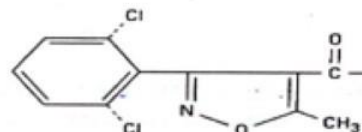
**6-Aminopenicillanic acid**

The following structures can each be substituted at the R to produce a new penicillin.



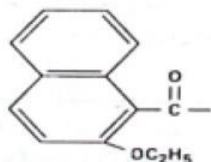
**Penicillin G (benzylpenicillin):**

High activity against gram-positive bacteria. Low activity against gram-negative bacteria. Acid-labile. Destroyed by  $\beta$ -lactamase. 60% protein-bound.



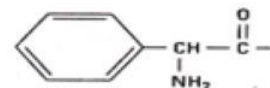
**Oxacillin (no Cl atoms); cloxacillin (one Cl in structure); dicloxacillin (2 Cls in structure); flucloxacillin (one Cl and one F in structure) (isoxazolyl penicillins):**

Similar to methicillin in  $\beta$ -lactamase resistance, but acidic. Can be taken orally. Highly protein-bound (95–98%).



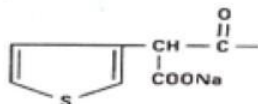
**Nafcillin (ethoxynaphthamidopenicillin):**

Similar to isoxazolyl penicillins. Less strongly protein-bound (90%). Resistant to staphylococcal  $\beta$ -lactamase.



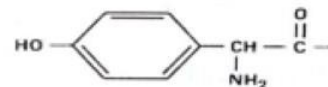
**Ampicillin (alpha-aminobenzylpenicillin):**

Similar to Penicillin G (destroyed by  $\beta$ -lactamase) but acidic and more active against gram-negative bacteria. Carboxylate (-COONa) instead of NH<sub>2</sub> group.



**Ticarcillin:**

Similar to carbenicillin but gives higher blood levels. Piperacillin, azlocillin, and mezlocillin resemble ticarcillin in action against



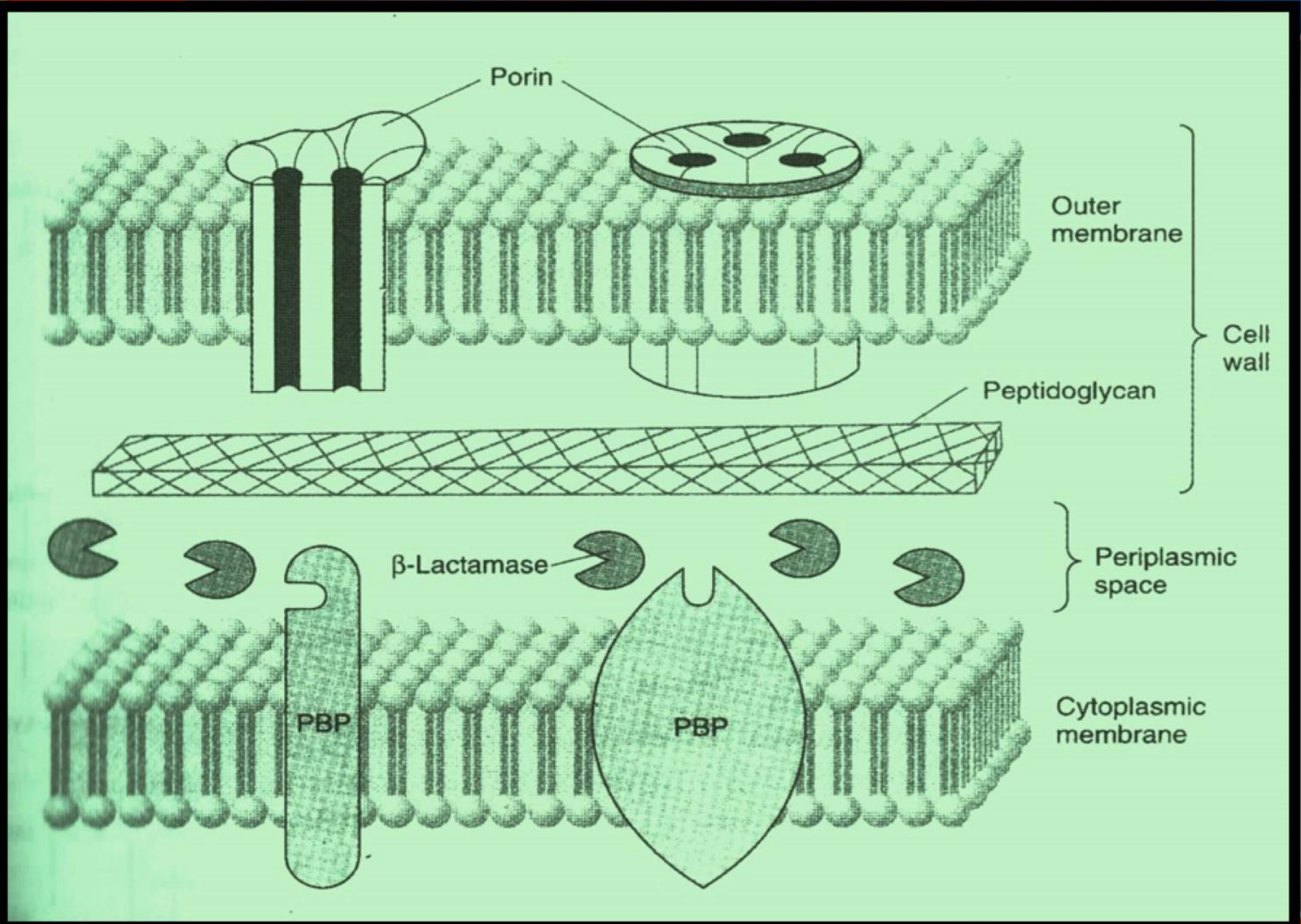
**Amoxicillin:**

Similar to ampicillin but better absorbed, gives higher bioavailability.

**Gambar 43-2.** Rantai-rantai samping dari penicillin-penicillin tertentu (kelompok-kelompok R dari Gambar 43-1).

# Mekanisme Kerja

- Menghambat pertumbuhan bakteri dg jalan menghambat tahap spesifik dalam sintesis dinding sel bakteri
- Obat bergabung dengan PBPs pada kuman
- Terjadi hambatan dinding sel kuman karena proses transpeptidase antara rantai peptidoglikan terganggu
- Terjadi aktivitas enzim proteolitik pada dinding sel



# Spektrum antimikroba

- Penisilin G aktif terutama thdp mikroba Gram + & Spirochaeta, Gram – pada Gonokokus yg tdk menghasilkan penisilinase
- Venisilin V = penisilin G
- Ampisilin : spectrum luas

# Resistensi

- Pembentukan enzim betalaktamase : Gram + → mensekresikan betalaktamase dalam jumlah besar , Gram - → mensekresikan dlm jumlah kecil, tapi di tempat strategis
- Enzim autolisin kuman tidak bekerja sehingga timbul sifat toleran kuman thdp obat
- Kuman tdk punya dinding sel
- Perubahan pada PBPs atau obat tdk dapat mencapai PBPs

# Farmakokinetik

## Absorpsi

- Penisilin G rusak pada suasana asam (pH 2)
- A ampicilin di sal cerna dihambat oleh makanan, amoksisilin tdk

## Distribusi

- Penisilin G distribusinya luas, fenetisilin, isoksazoloil, metisilin = penisilin G
- Penisilin isoksazolil memiliki angka ikatan protein tertinggi

# Biotransformasi & eksresi

- Biotransformasi umumnya dilakukan oleh mikroba
- Proses biotransformasi oleh hospes tdk bermakna berdsrkan pengaruh enzim penisilinase & amidase

# Biotransformasi & eksresi

- Penisilinase → cincin betalaktam pecah → seluruh aktivitas antimikroba hilang
- Amidase → memecah rantai samping (radikal ekor) → penurunan aktivitas
- Eksresi melalui ginjal , dan dapat dihambat oleh probonesid
- Probonesid, fenilbutazon, sulfinpirazon, asetosal & indometasin → meningkatkan  $t_{1/2}$



# Efek samping

- Reaksi alergi : syok anafilaksis
- Reaksi toksik & iritasi local : kemerahan, gejala epilepsy
- Lain-lain : hambatan pembentukan imunitas
- Perubahan biologik akibat gangguan flora bakteri , abses di tempat suntikan & gejala pellagra

# Penggunaan klinik

- Infeksi kokus Gram + : Infeksi pneumokokus (pneumonia, endokarditis) , infeksi streptokokus (faringitis, demam rematik, meningitis, pneumonia, otitis media akut, & endokarditis) , infeksi stafilokokus
- Infeksi kokus Gram - : Infeksi meningokokus, infeksi Gonokokus, Sifilis

# Penggunaan klinik

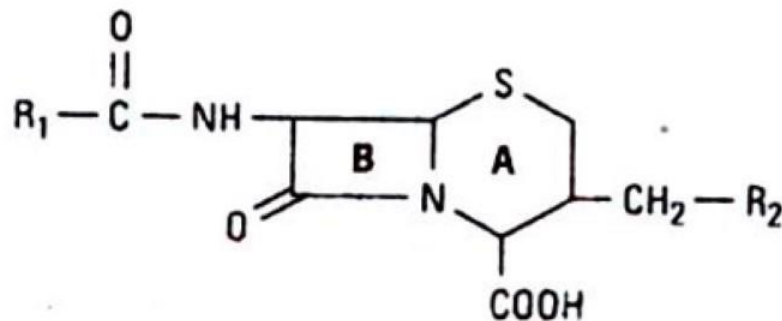
- Aktinomikosis
- Infeksi batang Gram + : Difteri, klostridia, antraks, Listeria
- Infeksi batang Gram - : Salmonella & Shigella, H influenza & Pasteurella

# SEFALOSPORIN

- Lebih stabil dibandingkan penisilin thdp banyak bakteri sehingga spectrum aktivitasnya lebih luas
- Mekanisme kerja & toksisitas mirip dg penisilin

# Kimia

- Asal : *Cephalosporium acremonium* (fungi)
- Struktur: inti dasar 7-aminosefalosforanat (7-ACA) yg merupakan komplek cincin dihidrotiazin dan cincin betalaktam



7-Aminocephalosporanic acid nucleus. The following structures can each be substituted at  $R_1$  and  $R_2$  to produce the named derivatives.

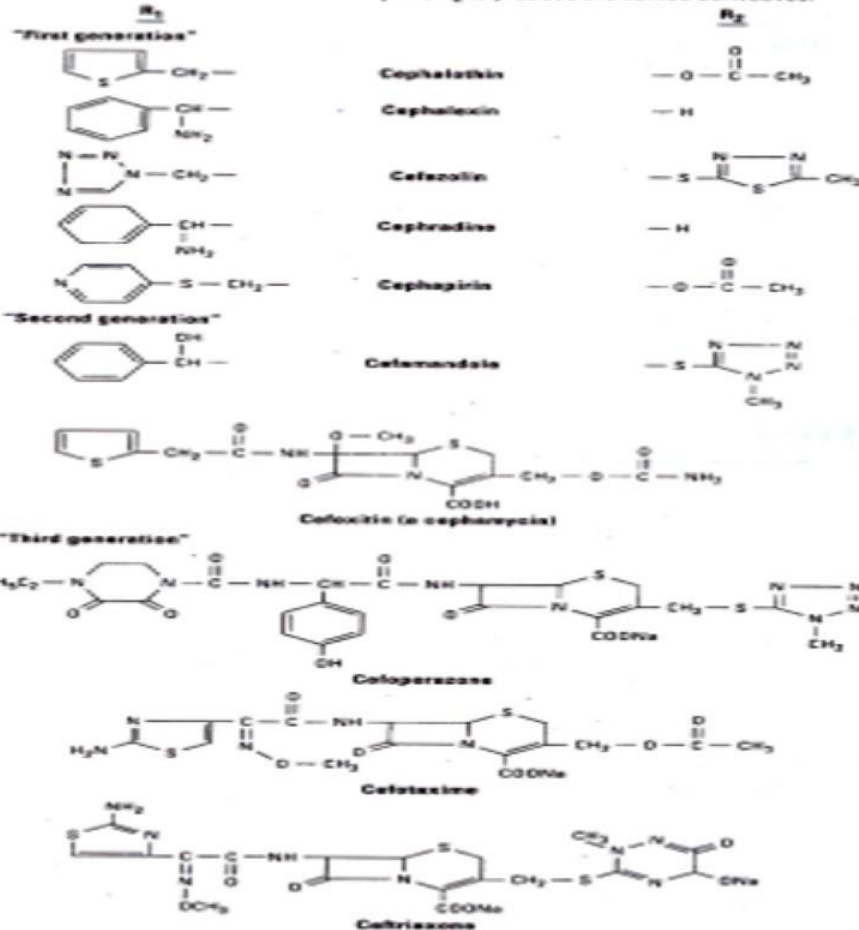
- Fungi menghasilkan 3 macam antibiotik : Sephalosporin N, P dan C → dikembangkan derivat semisintetik
- Inti dasar sefalosporin C : asam 7-aminosefalosporinat (7-ACA), resisten thdp penisilinase dan dirusak oleh sefalosporinase

## Dibagi menjadi 3 generasi berdasarkan

1. Urutan masa pembuatan
2. Aktivitas antimikroba



7-Aminocephalosporanic acid nucleus. The following structures can each be substituted at  $R_1$  and  $R_2$  to produce the named derivatives.



Gambar 43-6. Struktur beberapa cephalosporin. Struktur-struktur  $R_1$  dan  $R_2$  merupakan substituen-substituen pada nukleus 7-aminocephalosporanic acid yang digambarkan di bagian atas. Struktur-struktur lain (cefotaxim dan di bagian bawah) menjadi lengkap dengan sendirinya.



# Aktivitas antimikroba

- Mekanisme kerja : menghambat reaksi transpeptidase tahap ketiga dalam reaksi pembentukan dinding sel
- Aktif thdp Gram + dan -

# Sefalosporin generasi pertama

sefalotin, sefaleksin , sefazolin sefradin

- Aktif terutama terhadap Gram +
- Lebih unggul dibandingkan penisilin dalam hal aktivitasnya thdp bakteri penghasil penisilinase

# Sefalosporin generasi kedua

sefamandol & sefoksitin

- Kurang aktif terhadap Gram +, tapi lebih aktif thdp kuman Gram –
- Tdk dianjurkan untuk infeksi saluran empedu → karena enterokokus penyebab infeksi tdk efektif thdp obat gol. Ini

# Sefalosporin generasi ketiga

sefoperazon, sefotaksim dan seftriakson

- Kurang aktif thdp kokus Gram +, tapi aktif thdp Enterobacteriaceae

# Sifat Umum

## Farmakokinetik

Dari sifat farmakokinetik dibedakan 2 golongan :

1. Yang dapat diberikan peroral : sefal;eksin, sefradin, sefaklor, & sefadroksil
2. Yang hanya dapat diberikan parenteral : sefalotin & sefapirin

**Tabel 43-4. BEBERAPA DATA FARMAKOKINETIK SEFALOSPORIN**

Jenis sefalosporin	Cara pemberian	Ikatan protein plasma (%)	t 1/2 plasma (jam)	Ekskresi dalam urin (%)	Efek probenesid
<b>Generasi pertama:</b>					
Sefalotin	IV dan IM	70	0.6	70-80	+
Sefazolin	IV dan IM	85	1.8	95	-
Sefapirin	IV dan IM	47-62	1.2	90 (50)*	+
Sefradin	Oral, IV dan IM	14	0.8	86	+
Sefaleksin	Oral	10-15	0.9	90	+
Sefadroksil	Oral	20	1.5	90	+
<b>Generasi kedua:</b>					
Sefamandol	IV dan IM	75	0.8	85	+
Sefoksitin	IV dan IM	70-80	0.8	>85	+
Sefaklor	Oral	40	0.8	60-85	+
Sefuroksim	IV dan IM	33	1.7	>85	+
Sefuroksim aksetil	Oral	-	1.7	-	-
<b>Generasi ketiga:</b>					
Sefotaksim	IV dan IM	40-50	1.1	90 (50)*	+
Moksalaktam	IV dan IM	40-50	2.1	90	-
Sefoperazon	IV dan IM	82-93	2.1	30**	-
Seftizoksim	IV dan IM	30	1.8	90	+
Seftriakson	IV dan IM	83-96	8	60-80	-
Seftazidim	IV dan IM	17-20	1.8	75-85	-
Sefsulodin	IV dan IM	30	1.7	65-70	-

Keterangan:

\* Jumlah kadar yang diekskresi dalam bentuk asal.

\*\* Ekskresi terutama melalui empedu, sekitar 70% dalam bentuk asal

- Beberapa sefalosporin generasi 3 : sefuroksim, moksalaktam, sefotaksim & seftizoksim dpt mencapai kadar yg tinggi di CSS → untuk pengobatan meningitis
- Dieksresi dalam bentuk utuh via ginjal dg proses sekresi tubuli, sefaperazon sebagian besar dieksresi melalui empedu
- Probenesid mengurangi eksresi sefalosporin

# Efek samping

- Reaksi alergi : syok anafilaksis
- Nefrotoksik
- Diare terutama pada pemberian sefoperazon karena eksresinya melalui empedu



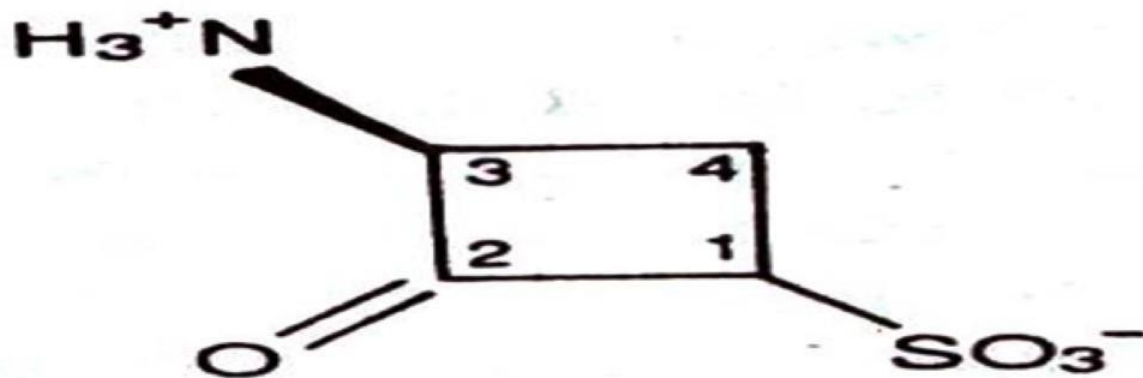
# Indikasi

- hanya untuk infeksi berat atau yg tdk dapat diobati dg antimikroba lain

# ANTIBIOTIK BETA LAKTAM LAIN

## Monobaktam

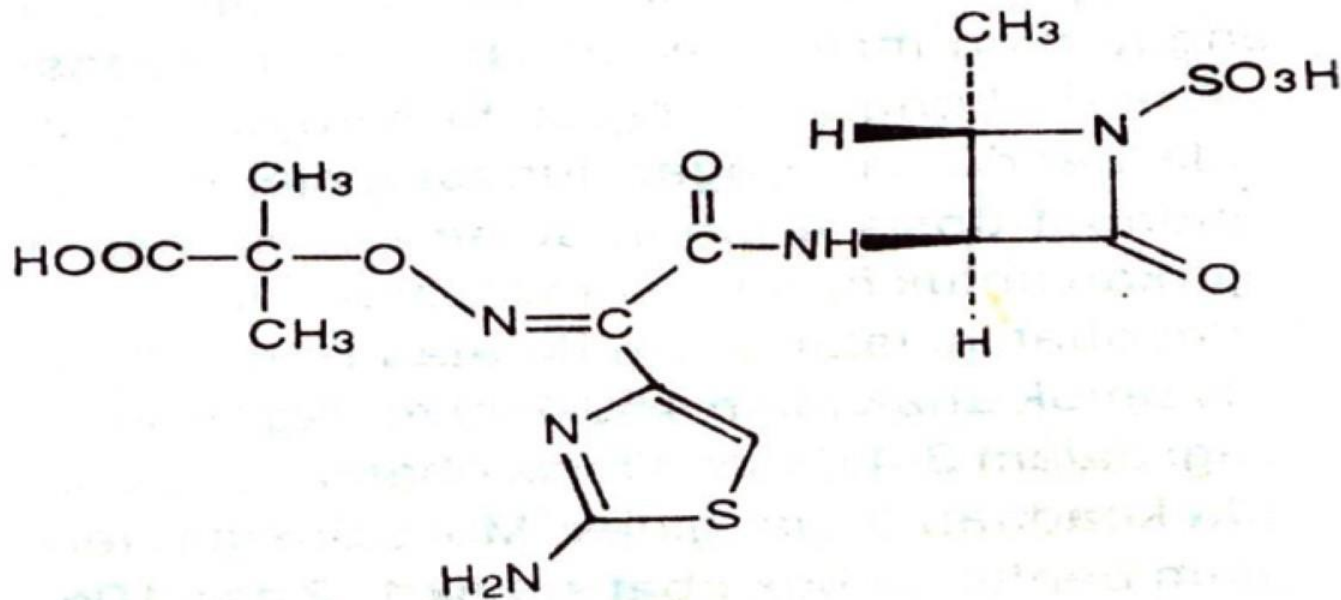
- Senyawa beta laktam monosiklik dg inti dasar berupa cincin tunggal, asam  $\beta$ -aminobaktamat



# ANTIBIOTIK BETA LAKTAM LAIN

## Aztreonam

- Derivat monobaktam yang pertama



# ANTIBIOTIK BETA LAKTAM LAIN

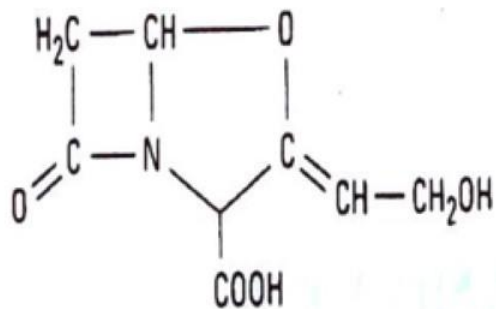
## Aztreonam

- Bekerja dg menghambat sintesis dinding sel kuman. Aztreonam mudah menembus dinding dan membran sel kuman Gram – aerob → mengikat erat PBPs 3 → mempengaruhi bentuk filamen , terjadi hambatan pembelahan sel & kematian sel
- Farmakokinetik : harus diberikan im atau iv
- Indikasi ; untuk infeksi berat oleh kuman Gram - aerob & alternatif aminoglikosida

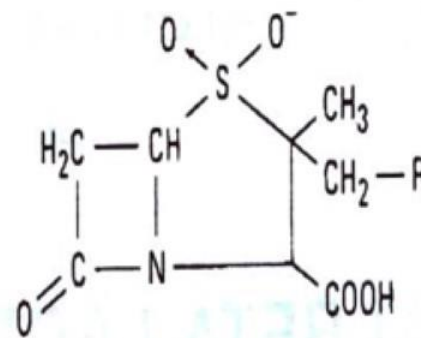
# PENGHAMBAT BETA LAKTAM DG KOMBINASINYA

## Penghambat betalaktamase

- Contoh : asam klavulanat & sulbaktam
- Tidak punya aktivitas antibakteri sehingga tdk digunakan sebagai obat tunggal
- Jika dikombinasikan dg antibiotik betalaktam : akan mengikat enzim betalaktamase , sehingga AB pasangan bebas dari pengrusakan oleh enzim tsb
- Penghambatan bersifat menetap/ suicide inhibitor

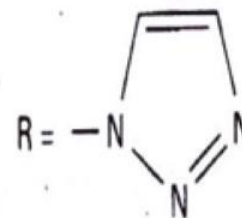


Clavulanic acid



R = H

Sulbactam



Tazobactam

Gambar 43-7. Struktur inhibitor-inhibitor (penghambat) beta-laktamase.

# Asam klavulanat & sulbaktam

- Diisolasi dari jamur Strept Clauligerus
- Sulbaktam : sulfon aam penisilinat, derivat sintetis 6-aminopenisilinat

# Kombinasi amoksisilin / kalium klavulanat

- Kombinasi tdk me ↑ aktivitas in vitro, tapi memperluas spectrum aktivitasnya thdp kuman penghasil betalaktamase
- Efektif thdp *S aureus* yg resisten thdp metisilin



# Kombinasi amoksisilin / kalium klavulanat

- **Farmakokinetik** : mirip & tdk saling menghambat, Abs K klavulanat tdk dipengaruhi makanan, susu atau antasid, tahan asam
- **Indikasi** : obat alternatif untuk berbagai infeksi oleh Gram + & - yg termasuk cakupan spectrum aktivitas amoksisilin tapi memproduksi kuam betalaktamase

- **Kombinasi dinatrium tikarsilin / K klavulanat** : memperluas spectrum tikarsilin thdp Ps aeroginoisa & kokus Gram –
- **Kombinasi Ampislin / Na sulbaktam**

# Kombinasi Karbapenem

## Imipenem/ Na silastatin

- Imipenem : turunan tienamisin → diproduksi oleh *Streptomyces catleya* , oleh enzim dehidropeptidase di ginjal dimetabolisme menjadi metabolit yg nefrotoksik
- Silastatin : penghambat dehidropeptidase I & tdk beraktivitas antibakteri

# Kombinasi Karbapenem

- Kombinasi imipenem + silastatin → silastatin akan me ↑ kadar imipenem aktif dalam urin & mencegah efek toksik thdp ginjal
- Mekanisme kerja : imipenem mengikat PBP 2 & menghambat dinding sel kuman