



www.esaunggul.ac.id

antibiotik sulfonamide dan antiinfeksi salurankemih

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

Kemampuan Akhir yang diharapkan

Mahasiswa mampu menguraikan tentang antibiotik sulfonamide dan antiinfeksi saluran kemih : Cara kerja dan efek obat antibiotik golongan kloramfenikol serta kegunaan dan cara penggunaannya secara klinis

Sulfonamid, Kotrimoksazol dan antiseptik saluran kemih (quinolon)

1. Obat-obat anti folat
2. Penghambat DNA gyrase

I. OBAT-OBAT ANTIFOLAT

SULFONAMID

- Merupakan kemoterapi pertama yang digunakan secara sistemik untuk pencegahan dan pengobatan infeksi pada manusia
- Kombinasi dg trimetoprim → untuk pengobatan infeksi ttt

Kimia

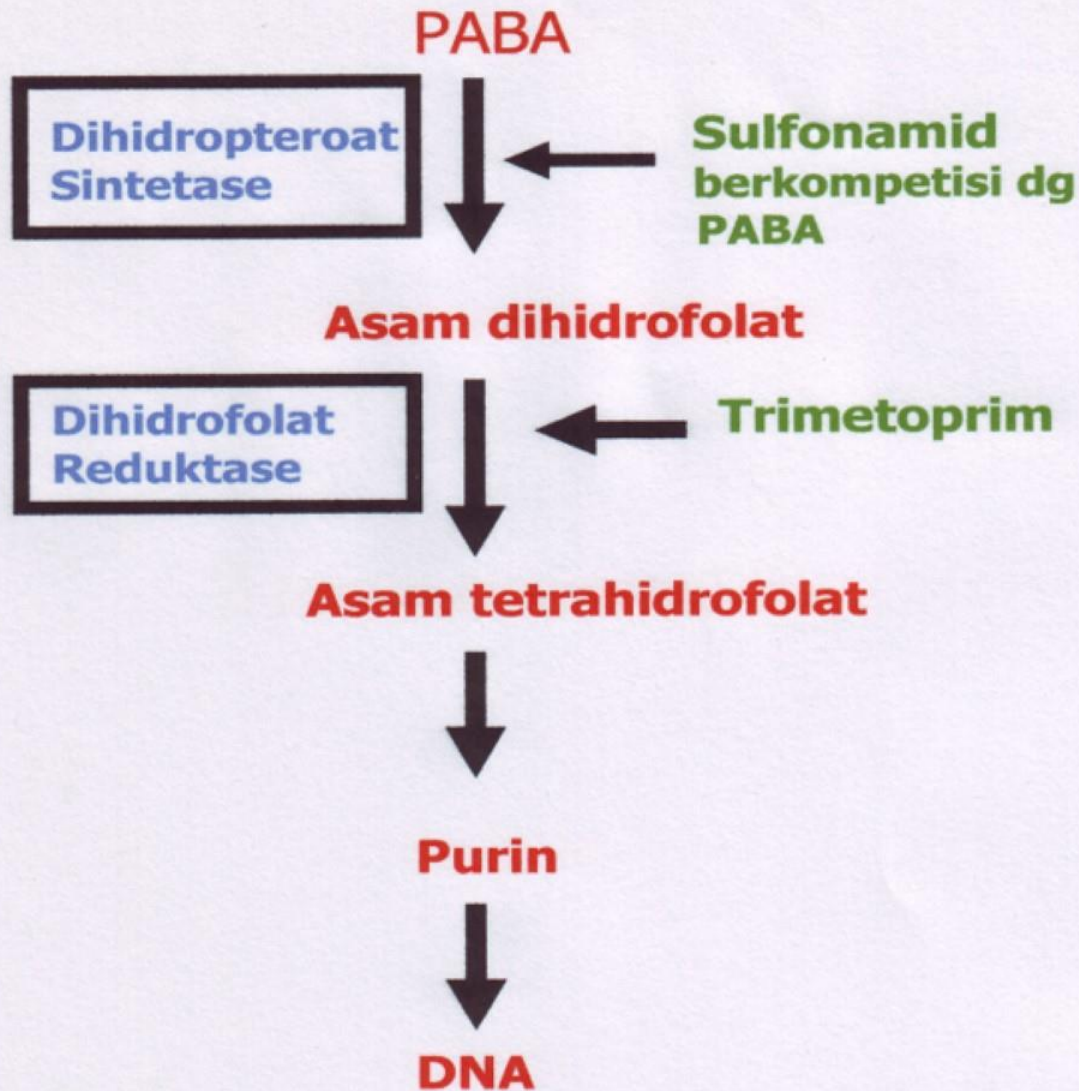
- Kristal putih, sukar larut dalam air , struktur mirip dengan PABA
- Cenderung lebih larut dalam pH basa dibandingkan dalam asam

Aktivitas AM

- Hanya bersifat bakteristatik, kadar tinggi dalam urin → bersifat bakterisid
- Menghambat bakteri Gram (+) dan (-) , *nocardia*, *chlamydia trachomatis* & beberapa protozoa, beberapa bakteri enteric , mis : *E coli*, *klebsiella*, *salmonella*, *shigella* dan *Enterobacter* . *rickettsia* tdk dihambat tapi distimulasi pertumbuhannya

Mekanisme Kerja

- PABA → dibutuhkan oleh kuman untuk membentuk asam folat → sintesis senyawa purin & asam nukleat. Sulfonamid inhibitor kompetitif terhadap PABA



Gambar : mekanisme kerja sulfonamid & trimetoprim

Efek antibakteri

- Efek antibakteri dihambat oleh : darah, nanah dan jaringan nekrotik → karena kebutuhan mikroba akan asam folat berkurang dalam media yg mengandung basa purin & timidin
- **Toksisitas selektif** : sel-sel mamalia tdk dipengaruhi oleh sulfonamid karena mamalia tidak mensintesis folat (diperoleh dari makanan)

Kombinasi dengan trimetoprim

- Memiliki efek sinergi yang paling kuat
- Trimetoprim penghambat enzim dihidrofolat reduktase yang kuat & selektif → sehingga terjadi hambatan berangkai dalam reaksi pembentukan asam tetrahidrofolat

Resistensi bakteri

- Bersifat irreversible tapi tdk disertai resistensi silang thdp kemoterapetil lainnya
- Timbul akibat mutasi sehingga :
 - produksi PABA berlebihan
 - produksi enzim yg diperlukan untuk sintesis folat memiliki afinitas rendah thdp sulfonamid
 - hilangnya atau ↓ permeabilitas sulfonamid

Farmakokinetik

- ***Absorpsi***
 - Absorpsi oral mudah & cepat, kecuali sulfonamid khusus untuk infeksi local pd usus
 - Absorpsi terutama terjadi pd usus halus, beberapa jenis dpt diabsorpsi via lambung

Distribusi

- Semua sulfonamid terikat oleh PP (albumin) dg derajat yg berbeda
- Tersebar ke seluruh jaringan tubuh → berguna utk infeksi sistemik
- Dapat digunakan untuk meningitis (sulfadiazin & sulfisoksazol) karena dpt mencapai Css, tapi tdk digunakan lagi karena resistensi
- Dapat melewati sawar uri → timbul efek toksik pada janin

Metabolisme

- Mengalami asetilasi & oksidasi
- Hasil oksidasi → sering menimbulkan reaksi toksik sistemik (lesi pada kulit & gejala hipersensitivitas)
- Hasil asetilasi → hilangnya aktivitas obat
- Metabolit utama : **bentuk asetil pada N-4**
- Bbrp sulfonamid yg terasetilasi >> sukar larut dlm air → menyebabkan kristaluri & komplikasi ginjal
- Bentuk asetil >> banyak terikat PP daripada bentuk asalnya

Eksresi

- Via ginjal dalam bentuk asetil & bentuk bebas, sebagian kecil via tinja, empedu & ASI
- T_{1/2} tgt pada keadaan fungsi ginjal

Farmakologi, Sediaan & Posologi

- **Berdasarkan kecepatan Abs dan eksresinya , dibagi menjadi 3 golongan besar:**
 1. Sulfonamid dg absorpsi & eksresi cepat : sulfadiazin , sulfametoksazol, sulfasitin & sulfametizol
 2. Sulfonamid yg hanya diabsorpsi sedikit jika diberikan PO (kerja di lumen usus): ftalil sulfatiazol & sulfasalazin

Farmakologi, Sediaan & Posologi

- **Berdasarkan kecepatan Abs dan eksresinya ,
dibagi menjadi 3 golongan besar:**
 3. Sulfonamid yg terutama digunakan untuk
topical : sulfasetamid, mafenid & Ag
sulfadiazin
 4. Sulfonamid dg masa kerja panjang
(absorpsi cepat, eksresi lambat) :
sulfadoksin

Efek non terapi

1. Gangguan sistem hematopoetik : anemia hemolitik akut , agranulositosis , anemia aplastik (akibat efek mielotoksik langsung), trombositopenia & eosinofilia
2. Gangguan saluran kemih : penumpukan & pembentukan kristal pd ginjal shg timbul iritasi & obstruksi
3. Reaksi alergi : hipersensitivita pd kulit & mukaosa, sindrom Stevens Johnsons & fotosensitivitas
4. Lain-lain : mual & muntah

Interaksi obat

- Berinteraksi dg antikoagulan oral, ADO, sulfonilurea & fenitoin
- Sulfa memperkuat efek obat lain dg cara hambatan metabolisme atau pergeseran ikatan dg albumin

Penggunaan klinik

- Infeksi saluran kemih : bukan lagi obat pilihan karena resistensi ↑
- Disentri basiler : kombinasi trimetoprim-sulfametoksazol
- Meningitis oleh meningokokus
- Nokardiosis : sulfisoksazol / sulfadiazin
- Trakoma & inclusion conjunctivitis
- Toksoplasmosis : kombinasi pirimetamin dg sulfadiazin, sulfisoksazol atau trisulfapiridin

KOTRIMOKSAZOL

- Merupakan kombinasi trimetoprim (TMP) & sulfametoksazol
- Menghambat reaksi enzimatik obligat pada 2 tahap yg berurutan pada mikroba → efek sinergi

Spektrum antibakteri

- Sama dg sulfametoksazol , daya antibakteri 20 – 100 x lebih kuat drpd sulfametoksazol
- Perbandingan kadar yg optimal untuk mendapatkan efek sinergi : sulfametoksazol : TMP = 20 : 1
- TMP 20 kali >>> poten dr sulfametoksazol → kombinasi diformulasikan utk mendapatkan kadar sulfametoksazol in vivo 20 x lebih besar dr TMP
- Dalam kombinasi ini bersifat bakterisid utk beberapa jenis mikroba

Farmakokinetik

- Rasio yg ingin dicapai dalam darah : 20 : 1
- Karena sifatnya lipofilik, Vol distribusi TMP 9 x >> dr sulfametoksazol
- Kombinasi Sulfametoksazol 800 mg & TMP 160 (rasio 5 : 1) → diperoleh rasio dalam darah 20 : 1
- TMP cepat diabsorpsi ke jaringan, 40% terikat PP, obat masuk ke CSS dan saliva

Efek non terapi

- Gangguan hematopoitik : Megaloblastosis, lekopenia , anemia aplastik dan trombositopenia
- Efek samping pada kulit

Penggunaan klinik

- Infeksi saluran kemih
- Infeksi saluran nafas : bronchitis kronis & eksaserbasi akut , otitis media akut pada anak & sinusitis akut pd orang dewasa akibat *H. influenza* dan *Str pneumoniae*
- Infeksi saluran cerna

Penggunaan klinik

- Infeksi saluran cerna
- Infeksi oleh *Pneumocystis carinii*
- Infeksi genitalia
- Infeksi lainnya : jamur nokardia

II. PENGHAMBAT DNA GYRASE

Fluorokuinolon

- Quinolon penting : analog florinasi sintetik & asam nalidiksat
- Efektif terhadap bakteri Gram (+) & (-)
- Menghambat sintesis DNA bakteri dg menghambat topoisomerase II bakteri (DNA) gyrase → DNA gyrase mencegah relaksasi supercoiled DNA secara positif yg dibutuhkan utk transkripsi & replikasi normal
- Quinolon generasi lama (asam nalidiksat, oksolinik & cinoxacin) → tdk mencapai kadar sistemik antibakteri, hanya berguna utk ISK bawah

Aktivitas antibakteri

- Aktif sekali thdp enterobacteriaceae (E coli, Klebsiella, proteus). Shigella, Salmonella, Vibrio, H influenza, dan N gonorrhoeae, aktif juga thdp Ps aeruginosa
- Kuman anaerob → resisten thdp fluorokuinolon
- fluorokuinolon aktif terutama thdp Gram - & terbatas pada Gram +
- **norfloksasin** : fluorokuinolon yg paling aktif thdp Gram + (kuinolon kelompok I)

Aktivitas antibakteri

- Ciprofloksain, enofloksasin , lomefloksasin, lefofloksasin dan ofloksasin : aktivitas thdp Gram - dan aktivitas mulai dari sedang sampai baik thdp Gram + (kuinolon kelompok ke II)
- Clinafloksasin, gatifloksasin & sparfloksasin → aktif terutama thdp Gram + (kuinolon kelompok III)
- Moxifloksasin, trofaloksasin → aktivitas thdp Gram + >> dibanding kelompok ke III

Efek samping & interaksi obat

- Pada SSP : skait kepala, vertigo & insomnia, reaksi psikotik, halusinasi , depresi & kejang
- Reaksi hipersensitivitas : eritema & pruritis

Penggunaan

1. ISK : sistitis akut tanpa komplikasi dan prostatitis akut
2. Infeksi saluran cerna : diare bacterial & demam tifoid
3. Infeksi saluran nafas bawah
4. Peny yg ditularkan melalui hub kelamin
5. Infeksi jaringan lunak & tulang : infeksi kulit, osteomielitis
6. Indikasi potensial lainnya : infeksi SSP yg disebabkan gram –

ANTISEPTIK SALURAN KEMIH LAIN

- Sering dianggap sebagai antiseptik local untuk ISK karena kadarnya hanya cukup tinggi dlm sal kemih
- Bioavailabilitas plasma tdk mencukupi tapi pada tubuli renalis mengalami pemekatan dan berdifusi kembali ke parenkim ginjal

Metenamin / heksamin

- Dalam suasana asam terurai & membebaskan formaldehid → terjadi kematian pada kuman akibat denaturasi protein
- Reaksi berlangsung baik pada pH urin yg rendah , $\text{pH} > 7,4$ → kurang efektif
- Indikasi : profilaksis pada ISK berulang

Asam nalidiksat

- Bekerja dg menghambat enzim DNA gyrase
- Bersifat bakterisid thdp kuman patogen penyebab ISK
- Dalam tubuh sebagian dr obat akan diubah menjadi asam hidroksinalidiksat yg punya daya antimikroba
- Efeksti untuk ISK bawah tanpa penyulit (sistitis) tdk efektif untuk ISK bag atas (pielonefritis)

Nitrofurantoin

- Derivat furan
- Efektif untuk mengatasi bakteriuria yg disebabkan oleh ISK bag bawah
- Penggunaannya terbatas utk profilaksis atau pengobatan superinfeksi sal kemih menahun, yaitu setelah kuman penyebab dibasmi atau dikurangi dg AM lain yg efektif

