



www.esaunggul.ac.id

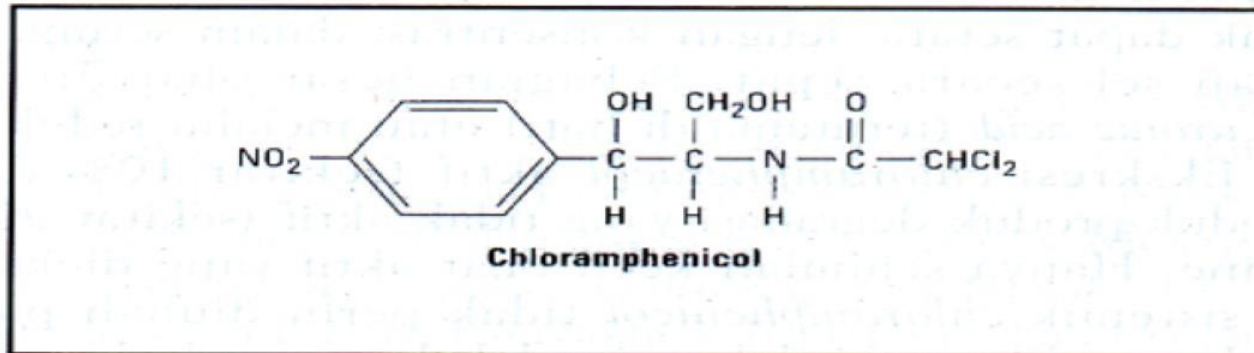
Antibiotik Chloramfenikol dan Tetrasiklin

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

Kemampuan Akhir yang diharapkan

Mahasiswa mampu menguraikan tentang antibiotik golongan kloramfenikol dan tetrasiklin: Cara kerja dan efek obat antibiotik golongan kloramfenikol dan tetrasiklin serta kegunaan dan cara penggunaannya secara klinis

Kloramfenikol



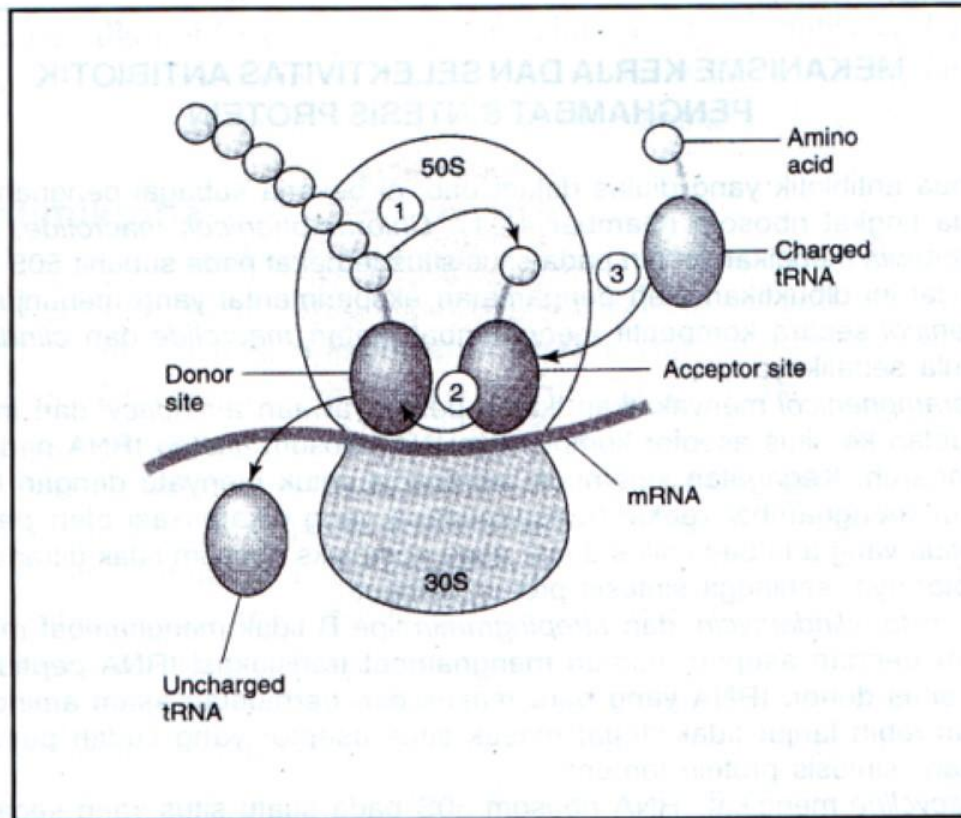
- Asal : Streptomyces Venezuela
- Antibiotik penting pertama yang disintesis dan diproduksi secara komersial

Kloramfenikol

- Larut dalam alcohol & sukar larut dalam air
- Untuk pemberian parenteral diberikan dalam bentuk ester → in vivo teetrasiklin ester terhidrolisis menjadi bentuk biasanya

Mekanisme kerja

- Penghambat kuat sintesis protein mikroba
- Berikatan dg ribosom bakteri subunit 50 S secara reversible dan menghambat enzim peptidiltransferase yang berperan sbg katalisator untuk pembentukan ikatan peptida pada proses sintesis protein kuman



Gambar 44–1. Langkah-langkah dalam sintesis protein bakteri dan titik tangkap kerja pada (1) *chloramphenicol*; (2) *macrolides*, *clindamycin*, dan *streptogramin* tipe B; dan (3) *tetracycline*. Kompleks ribosom mRNA 70S diperlihatkan dengan subunit-subunit 50S dan 30S nya. *tRNA peptidyl* pada situs donori mendonasi rantai peptida yang tumbuh ke *tRNA aminoacyl* pada situs aseptor terhadap katalisasi reaksi oleh *peptidyl transferase*. *tRNA*, yang dilepas dari peptida nya, dirilis dari situs donori untuk memberikan jalan bagi translokasi *peptidyl tRNA* yang baru terbentuk. Situs aseptor kemudian bebas untuk ditempati oleh *tRNA aminoacyl* yang "bermuatan" berikutnya.

Aktivitas antibakteri

- Bersifat bakteriostatik
- Pada konsentrasi tinggi bersifat bakterisid pada kuman ttt
- Resistensi timbul akibat produksi kloramfenikol asetiltransferase sehingga terjadi hambatan thdp aktivitas obat

Aktivitas antibakteri

- Chloramphenicol aktif terhadap bakteri *G+* and *G negatif* (terutama bakteri anaerobes).
- Efek terhadap bakteri gram negatif bacteria lebih baik dibandingkan gram + terutama terhadap *Salmonella typhi*

Farmakokinetik

- Peroral diserap cepat
- Untuk anak : dalam bentuk ester palmitatb atau stearat → dalam usus pecah menjadi kloramfenikol
- Di hati terkonjugasi dengan asam glukuronil transferase → $t_{1/2}$ me \uparrow pada pasien dg gangguan faal hati
- Eksresi : bentuk aktif → via filtrasi glomerulus, metabolitnya → via sekresi tubulus

Interaksi obat

- Pada dosis terapi ; menghambat biotransformasi fenitoin, tolbutamid & dikumarol → toksisitas me ↑
- Kloramfenikol + fenobarbital / rifampisin → t $\frac{1}{2}$ kloramfenikol ↓ → pe ↓ kadar obat dalam darah

Efek samping

- Reaksi hematologi
 - Reaksi toksik : depresi sum-sum tulang
 - Reaksi irreversible : anemia aplastik yg tdk tgg pada besarnya dosis & lama pengobatan (akibat reaksi idiosinkrasi atau kelainan genetic)
- Reaksi alergi

Efek samping

- Reaksi saluran cerna
- Sindrom Gray , terjadi pada neonatus akibat :
- Sistem konjugasi oleh enzim glukuronil transferase belum sempurna
- Kloramfenikol yang tidak terkonjugasi belum dapat dieksresi dg baik oleh ginjal
- Reaksi neurologik

Penggunaan klinik

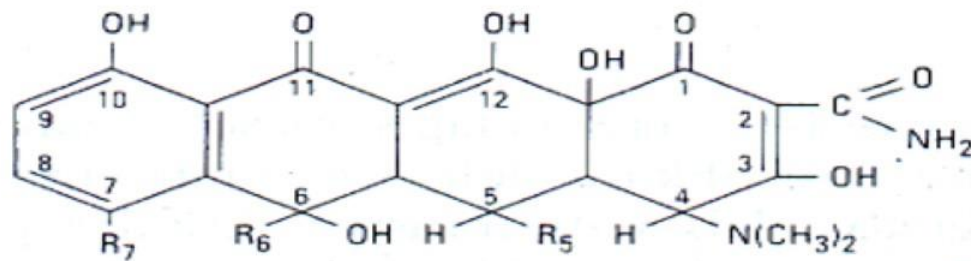
- Demam thypoid : 4 x 500 mg sehari 2 – 3 minggu
- Meningitis purulenta
- Infeksi kuman an aerob
- Riketsiosis , obat terpilih : tetrasiklin

Perhatian

- Meskipun **broad-spectrum** penggunaan **tetrasiklin** dibatasi karena toksisitas yang **serius** , kecuali untuk infeksi berat
- Diabsorpsi dengan baik dan terdistribusi ke SSP
- Dimetabolisme lewat proses glukoronidase di hati .

Tetrasiklin

- Struktur



	R ₇	R ₆	R ₅	Renal Clearance (mL/min)
Chlortetracycline	— Cl	— CH ₃	— H	35
Oxytetracycline	— H	— CH ₃	— OH	90
Tetracycline	— H	— CH ₃	— H	65
Demeclocycline	— Cl	— H	— H	35
Methacycline	— H	— CH ₂ *	— OH	31
Doxycycline	— H	— CH ₃ *	— OH	16
Minocycline	— N(CH ₃) ₂	— H	— H	10

*There is no — OH at position 6 on methacycline and doxycycline.

Sumber

- Dibuat secara semisintetik dari klortetrasiklin
- Atau diperoleh dari *Streptomyces* lain
- **Tetracyclin, oxytetracyclin diisolasi dari *Streptomyces***
- **Minocycline dan doxycyclin produk sintetik**

👉 **Natural agents**

➤ **Tetracycline** 四环素

➤ **Aureomycin** 金霉素

➤ **Terramycin** 土霉素

➤ **Panmycin** 盘霉素

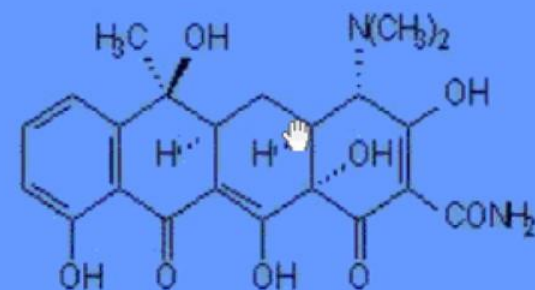
👉 **Semisynthetic agents**

➤ **Doxycycline** 多西环素

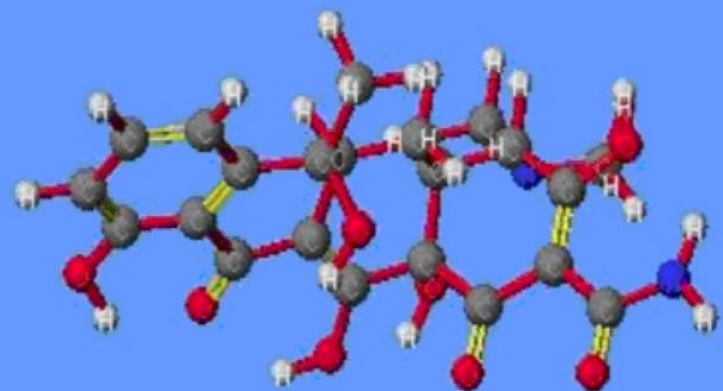
➤ **Minocycline** 米诺环素

➤ **Methacycline** 美他环素

Tetracycline



Tetracycline



Kimia

- Tetrasikin bebas merupakan senyawa amfoter, daya larut rendah, bentuk hidroklorid lebih mudah larut
- Mengkhelasi ion-ion logam divalent, mengganggu absorpsi dan aktivitas agen tsb.

Mekanisme kerja

- Tetrasiklin masuk ke membran sel mikroba melalui difusi pasif & transport aktif yang energy dependent.
- Sel2 rentan akan mengkonsentrasikan obat secara intraseluler → berikatan dg ribosom sub unit 30 S dari ribosom bakteri → menghalangi masuknya kompleks tRNA asam amino pada lokasi asam amino

Aktivitas antimikroba

- Antimikroba berspektrum luas
- Bersifat bakteriostatik thdp bakteri Gram + dan - , ricketsia, chamydia , micoplasma dan beberapa protozoa
- Hanya mikroba yang cepat membelah yang dipengaruhi

Tetrasiklin aktif terhadap bakteri G+ and G-.

- Lebih lemah dibandingkan penisilin dan sefalosporin terhadap mikroba gram positif
- Lebih lemah dibandingkan *aminoglycosides* Dan *chloramphenicol* terhadap mikroba gram negatif.

Spectrum antibakteri

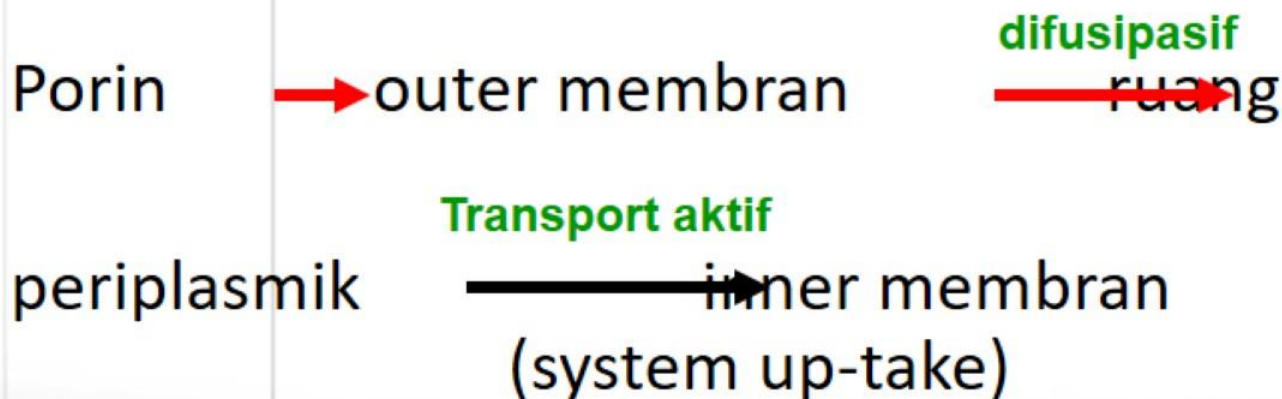
- Efektif terhadap n
 - **Rickettsiae,**
 - **Mycoplasma,**
 - **Chlamydiae**
 - **Spirochete.**
- Efektif terhadap beberapa protozoa

Resistensi : mekanisme

- Penurunan akumulasi intra sel : Gangguan influk atau peningkatan efluk *Oleh active transport protein pump;*
- Proteksi ribosom karena produksi protein yang mengganggu pengikatan tetrasiklin terhadap target
- Inaktivasi sevara enzimatik

Resistensi

- $P_e \downarrow$ akumulasi intrasel yang disebabkan oleh gangguan aliran (influks) dan $p_e \uparrow$ aliran keluar (efluks) oleh suatu transport aktif dari pompa protein
- **Untuk mikroba yang sensitive :**



Resistensi

- Untuk mikroba yang resisten
- Uptake + efluks normal , tapi ada system efluks berafinitas tinggi (TET/ protein resisten tetrasiklin) → mengikat tetrasiklin & membawanya kembali ke ruang periplasmik

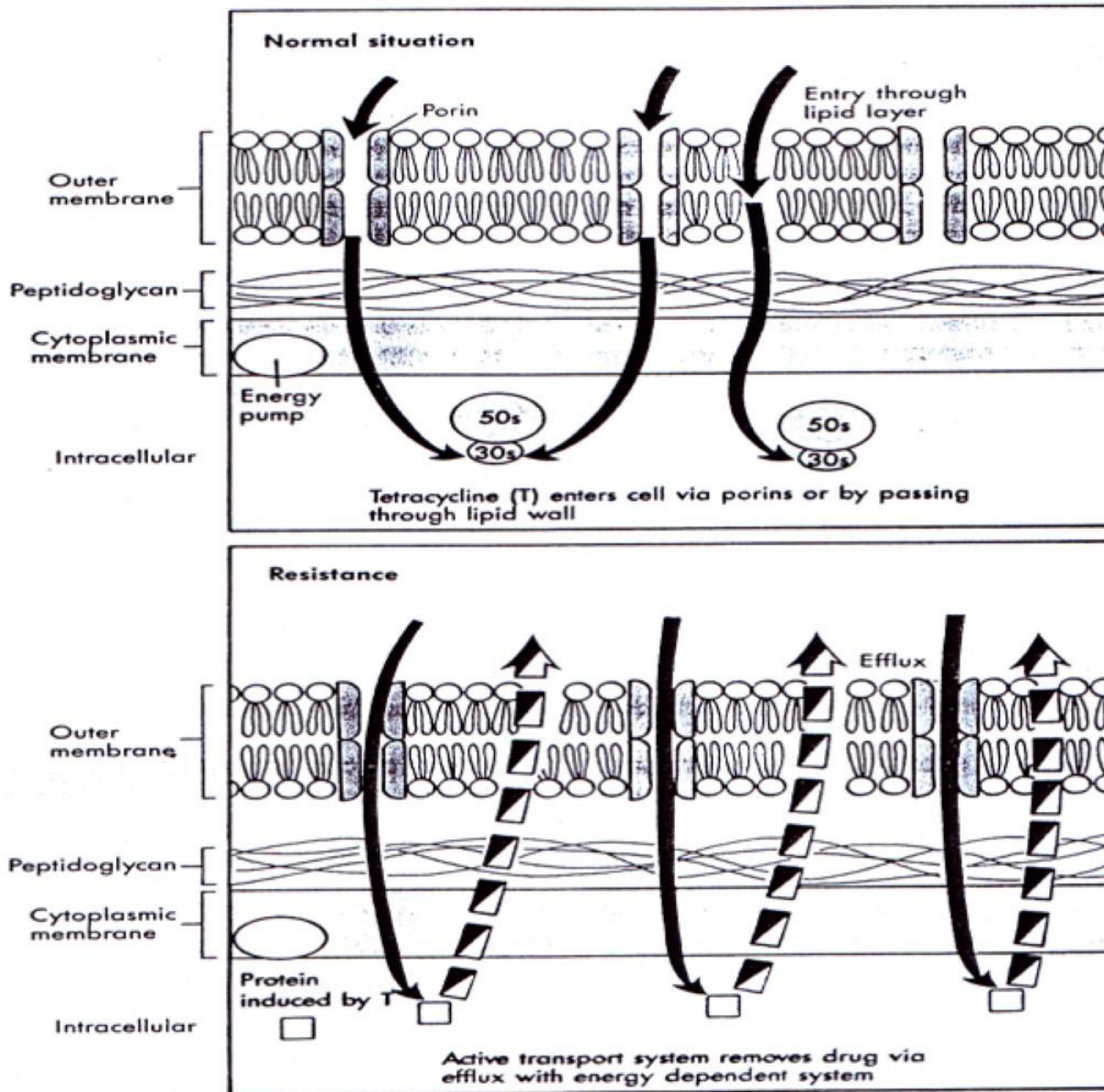


FIGURE 50-4 Mechanism for bacterial resistance to tetracycline (T) caused by efflux. See text for further information.

resistensi

- Proteksi ribosom akibat produksi protein-protein yang mengganggu ikatan tetrasiklin ke ribosom
- Inaktivasi secara enzimatis



Farmakokinetik Absorpsi :

- Berlangsung di lambung & usus halus bagian atas
- Makanan dalam lambung menghambat absorpsi kecuali minosiklin & dosisiklin
- Absorpsi dihambat oleh pH yang tinggi & terjadi pembentukan khelat dg zat yang sukar diserap : mis antasid

Distribusi

- Terikat oleh protein plasma
- Ditimbun dalam system RES di limpa, hati, SST, dentin dan email pada gigi yang belum bererupsi

Eksresi

- Secara filtrasi glomerulus dan empedu
- Konsentrasi di empedu 10 x lipat konsentrasi di serum dan mengalami sirkulasi enterohepatik

Berdasarkan sifat farmakokinetik, golongan tetrasiklin dibagi menjadi:

- Yang absorpsinya tidak lengkap dg $t_{1/2}$ 6-12 jam : **tetrasiklin, klortetrasiklin & oksitetrasiklin**
- Yang absorpsinya lebih baik & $t_{1/2}$ 16 jam: **demetilklortetrasiklin**
- Yang absorpsinya baik sekali dg $t_{1/2}$ 17-20 jam : **doksisiklin & minosiklin**

Clinical Uses

- ① First choice for rickettsial infections (typhus), chlamydial infections, and *Mycoplasma pneumonia*.
- ② They are effective for many spirochetal infections, including relapsing fever (first choice), leptospirosis, Lyme diseases, and Syphilis
3. Infeksi bakteri G+ and G- bacterial infections. *Brucellosis, cholera, and tularemia can be treated with tetracyclines as the first choice.*
- ④ Other uses: *intestinal amebiasis, acne and actinomycosis*

Efek samping

- Reaksi kepekaan
- ES akibat perubahan biologi : terjadi superinfeksi akibat kuman resisten & jamur

Efek samping

- Reaksi toksik dan iritasi
 - Iritasi lambung & diare
 - Reaksi hepatotoksik & fototoksik
 - Menghambat pertumbuhan tulang : terjadi mulai pertengahan kehamilan sampai dg anak usia 3 tahun
 - Disgenesis pada gigi
 - **Sindrom fancony** : akibat pemberian tetrasiklin kadaluarsa yang telah mengalami degradasi menjadi bentuk anhidro-4 epi tetrasiklin dengan gejala : poliuri, polidipsi, proteinuria, asidosis, dll

Kontra indikasi

- Kehamilan
- Anak-anak
- Insufisiensi ginjal : gunakan doxycycline