



Antibiotik Aminoglikosida

www.esaunggul.ac.id

Dr. Aprilita Rina Yanti Eff., M.Biomed., Apt
Prodi Farmasi

FAKULTAS ILMU-ILMU KESEHATAN

Kemampuan Akhir yang diharapkan

Mahasiswa mampu menguraikan tentang antibiotik aminoglikosidal dan makrolida: Cara kerja dan efek obat antibiotik golongan aminoglikosidal dan makrolida serta kegunaan dan cara penggunaannya secara klini

KIMIA

- Terdiri atas 2 atau lebih gugus gula amino yang terikat lewat ikatan glikosidik pada inti heksosa
- Heksosa (aminosiklitol) : streptidin pada streptomisin, 2-deoksistreptamin pada aminoglikosida lain
- Bersifat basa kuat & sangat polar

KIMIA

- Dibedakan brdsrkan gugus gula amino yg terikat pada aminosiklitol
- In vitro memperlihatkan efek sinergik dg beta laktam atau vankomisin
- Pada konsentrasi tinggi **dpt membentuk kompleks ikatan dg obat beta laktam** → hilangnya aktivitas shga tdk boleh diberikan kombinasi

Aktivitas antimikroba

- Terutama pada Gram aerobik
- Aktivitas dipengaruhi oleh berbagai factor terutama : perubahan pH , keadaan aerob-anaerob atau keadaan hiperkapnea
- Aktivitas lebih ↑ pada suasana basa

Mekanisme kerja

- Merupakan penghambat sintesis protein irreversible & bersifat bakterisidal cpt.
- AG berdifusi lewat kanal air pd membran luar → masuk ke ruang periplasmik → masuk ke sitoplasma lewat transport aktif → masuk ke sel → terikat pada ribosom 30S & menghambat sintesis protein .

Hambatan sintesis protein oleh AG melalui mekanisme :

- AG mengganggu kompleks awal pembentukan polipeptida
- AG menginduksi salah baca mRNA → akibatnya penggabungan asam amino ke dalam peptida salah → timbul protein yg fungsional atau protein yg toksik
- AG menyebabkan pemecahan polisom menjadi monosom non fungsional

Fase transport

- energy dependent → mrpkn rate limiting step
- dpt diblok :
 - Ca atau
 - Hiperosmolaritas
 - pe ↓ pH atau keadaan anaerob

Spektrum antibakteri

- Sebagai pedoman pd penggunaan klinik : kadar puncak rata-rata dalam serum yg dpt dicapai dg pemberian dosis lazim
- Dianggap resisten jika :
 - kadar $> 32 \mu\text{g/ml}$ untuk streptomisin
 - Kadar $> 16 \mu\text{g/ml}$ utk kanamisin & amikasin
 - Kadar $> 8 \mu\text{g/ml}$ utk gentamisin, tobramisin & sisomisin

Mekanisme Resistensi

- Kegagalan penetrasi ke dalam kuman
- Rendahnya afinitas obat pada ribosom
- Inaktivasi obat oleh enzim kuman :
fosforilase, adenilase, asetilase

Farmakokinetik

- Bersifat sangat polar shg sangat sukar diabsorpsi lewat GIT
- Untuk efek sistemik : pemberian parenteral
- Pemberian im dlm bentuk garam sulfat : absorpsi baik (lihat table 45-3)

Farmakokinetik

- Sukar masuk ke dalam sel , tdk berguna utk meningitis kecuali intratekal
- Gangguan fungsi ginjal : menghambat eksresi sehingga terjadi akumulasi
- Aminoglikosida non sistemik: neomisin, paromomisin, framistein → tdk diberi parenteral karena toksik

Berdasarkan sifat farmakokinetik

Concentration dependent.

- Semakin tinggi kadar antibiotika dalam darah melampaui KHM maka semakin tinggi pula daya bunuhnya terhadap bakteri. Untuk kelompok ini diperlukan rasio kadar/KHM sekitar 10.
- Ini mengandung arti bahwa rejimen dosis yang dipilih haruslah memiliki kadar dalam serum atau jaringan 10 kali lebih tinggi dari KHM. Jika gagal mencapai kadar ini ditempat infeksi atau jaringan

Efek Samping

1. Alergi
2. Perubahan biologik
 - Gangguan flora mikroflora tnh : terjadi superinfeksi
 - Gangguan absorpsi di usus : akibat pemberian neo

Reaksi iritasi & toksik

- Nyeri di tempat suntikan
- Ototoksik pada saraf otak N VII
 (komponen vestibular & akustik)
 - Strepto & gentamisin → pd komponen vestibular
 - Neo, kana, amikasin, dihidrostrepto → pd komp akustik
 - Tobramisin : pada kedua sistem

Efek samping

- Perubahan biologik
 - Gangguan flora mikroflora tbc : terjadi superinfeksi
 - Gangguan absorpsi di usus : akibat pemberian neo peroral 3 g atau >> dlm sehari, yg dihambat oleh KH , lemak, protein & mineral

Interaksi obat

- Penisilin antipseudomonas : karbensilin, tikarsilin, mezlosilin , azlosilin & piperasilin → inaktivasi AG, terutama gentamisin & tobramisin
- Furosemid + asam etakrinat → efek ototoksik
↑

Interaksi obat

- Dg pelumpuh otot : suksinil kolin + tubokurarin → memperberat blokade neuromuscular
- Dg metoksifluran , amfoterisin, siklosporin → resiko nefrototoksik ↑
- Digoskin + AG → absorpsi tdk dipengaruhi

Sediaan

- Sediaan AG sistemik (im atau iv) : amikasin, gentamisin, kanamisin, streptomisin
- Sediaan topical : aminosidin, kanamisin , gentamisin, neomisin & streptomisin

Indikasi, Kontraindikasi & penggunaan Klinik

- Jangan digunakan pd setiap jenis infeksi oleh kuman yg sensitive , karena:
 - Resistensi cepat berkembang
 - Toksisitas relatif tinggi
 - Ada antibiotik lain yg cukup efektif & toksisitasnya rendah
- Indikasi dibatasi oleh kuman aerob gram (-) yg sensitive & telah resisten dg antibiotik lain
- Toksisitas mudah me ↑ pada usia lanjut atau gangguan fungsi ginjal

Antimikroba lain

Eritromisin & makrolid lain

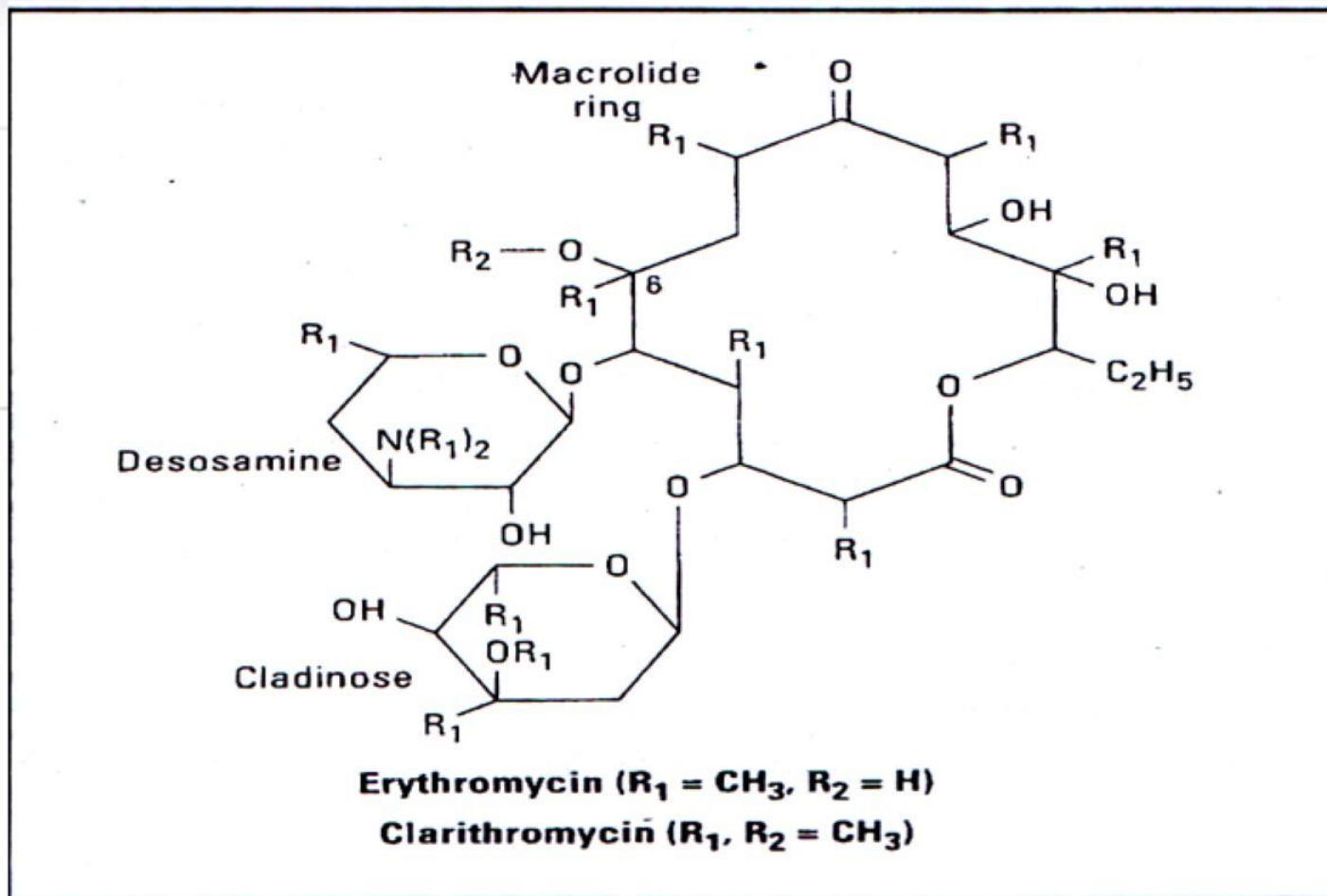
- Terdapat cincin lakton yang besar dlm rumus molekulnya
- Prototip : eritromisin

Eritromisin

- Dihasilkan oleh *Streptomyces erythreus*
- Tdk stabil dalam suasana asam, kurang stabil pd suhu kamar
- Aktivitas in vitro paling besar dalam suasana alkalis

Kimia eritromisin

- Cincin macrolide dengan gula desosamine dan cladinose
- Dihasilkan oleh *Streptomyces erythreus*
- Tdk stabil dalam suasana asam, kurang stabil pd suhu kamar
- Aktivitas in vitro paling besar dalam suasana alkalis



Gambar : struktur kimia eritromisin

Aktivitas Antimikroba

- Bekerja dg menghambat sintesis protein kuman : berikatan scr reversible dg ribosom subunit 50 S
- Bersifat bakteriostatik atau bakterisidal tgt kadar
- Efektif thdp kokus Gram + : Str pyogenes & Str pneumonia

Resistensi

Terjadi melalui 3 mekanisme yang diperantarai oleh plasmid:

- Me ↓ permeabilitas dinding sel kuman
- Berubahnya reseptor obat pada ribosom kuman
- Hidrolisis obat oleh esterase yg dihasilkan oleh kuman ttt (enterobacteriaceae)

Farmakokinetik

- Bentuk basa : absorpsi baik pada usus halus kecil bagian atas
- Aktivitas hilang oleh cairan lambung
- Makanan menghambat Absorpsi
- Bentuk ester : stearat atau etil suksinat → untuk mencegah pengrusakan oleh asam

ES & Interaksi Obat

- Reaksi alergi : demam, eosinofilia
- Hepatitis kolestatik akibat eritromisin estolat
- Ketulian sementara : pemberian dosis tinggi iv
- Me ↑ toksisitas karbamazepin, kortikosteroid, siklosporin, digoksin, warfarin & teofilin

Penggunaan klinik

- Infeksi mycoplasma pneumonia : 4 x 500 mg / hari
- Penyakit legionnaire
- Infeksi klamidia
- Difteri
- Infeksi streptokokus & stafilokokus
- Infeksi Campylobakter
- Tetanus, sifilis, Gonorrhoe
- Profilaksis : pengganti penisilin pada penderita endokarditis

SPIRAMISIN

- Dihasilkan oleh *Streptomyces ambofaciens*
- In Vitro spectrum antibakteri << dr streptomisin
- Peroral : absorpsi tdk lengkap , makan tdk menghambat absorpsi
- Digunakan untuk terapi infeksi rongga mulut & saluran nafas

ROKSITROMISIN & KLARITROMISIN

- Derivat eritromisin
- Jarang menimbulkan iritasi lambung
- Bioavailabilitas tdk dipengaruhi oleh makanan
- Waktu paruh panjang
- Klaritromisin = eritromisin, paling aktif thdp *chlamydia trachomatis*, absorpsi dihambat oleh makanan

LINKOMISIN

- Dihasilkan oleh *Streptomyces lincolnensis*
- Antibiotik linkosamid I di klinik

KLINDAMISIN

- Dihasilkan oleh *Streptomyces lincolnensis*
- Peroral diserap sempurna
- Makanan di lambung tdk mempengaruhi absorpsi
- Distribusi : ke seluruh tbh, jaringan & tulang kecuali CSS walaupun terjadi meningitis
- Dapat menembus sawar uri

Resistensi klindamisin

- Mutasi situs reseptor ribosom
- Modifikasi reseptor oleh enzim metilase
- Inaktivasi secara enzimatik

KLINDAMISIN

- Metabolisme di hati → N demetilklindamisin & klindamisin sulfoksid , eksresikan lewat urin & empedu
- ES :
 - diare
 - colitis pseudomembranosa : demam, nyeri abdomen, diare akibat toksin yg dieksresi oleh *Cl. Difficile* (antibiotic associated pseudomembranous colitis)

GOLONGAN POLIMIKSIN

Polimiksin B

- Sangat mudah larut air
- Aktif thdp Gram – terutama *Ps aeruginosa*
- Tdk diserap melalui mukosa atau kulit dg luka bakar
- Pemberian parenteral : menembus sawar uri tapi tdk mencapai CSS, cairan sendi & intraokuler
- Eksresi melalui urin
- ES : neurotoksik & nefrotoksik, kemerahan pada muka, vertigo & mengantuk

GOLONGAN POLIMIKSIN

Kolistin

- Mudah larut air
- Diberikan Peroral utk mengobati diare pada anak & bayi akibat E coli, Ps aeroginosa & Gram – lain
- PO : utk efek local di saluran cerna, topical utk tetes mata & telinga

GOLONGAN POLIMIKSIN

Basitrasin

- Bersifat bakterisid thdp Gram + dan Neisseria
- Penggunaan hanya topical , sistemik : nefrotoksik

Natrium fusidat

- Di Indonesia hanya tersedia salep 2%
- Untuk infeksi kulit superficial oleh Stafilokokus

Mupirosin

- Bekerja dengan menghambat enzim isoleusil tRNA sintetase pada kuman
- Bersifat bakterisidal dlm bentuk salep 2%

Spektinomisin

- Dihasilkan oleh *Streptomyces spectabilis*
- Aktif terhadap N gonorrhoeae
- Digunakan jika gonokokus resisten atau penderita alergi terhadap penisilin G
- Digunakan untuk mengatasi infeksi N gonorrhoeae pada uretritis akut & proctitis akut pd pria & wanita jika penisilin atau tetrasiklin tdk efektif

Vankomisin

- Dihasilkan oleh *Streptomyces orientalis*
- Tdk diserap melali saluran cerna , diberikan IV, im : nekrosis setempat
- Hanya aktif thdp Gram +
- Indikasi : septicemia & endokarditis
- Obat terpilih untuk colitis akibat *Ci difficile*