



Anti Virus dan Antituberkulosis

www.esaunggul.ac.id

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

Prodi Farmasi

FAKULTAS ILMU-ILMU KESEHATAN

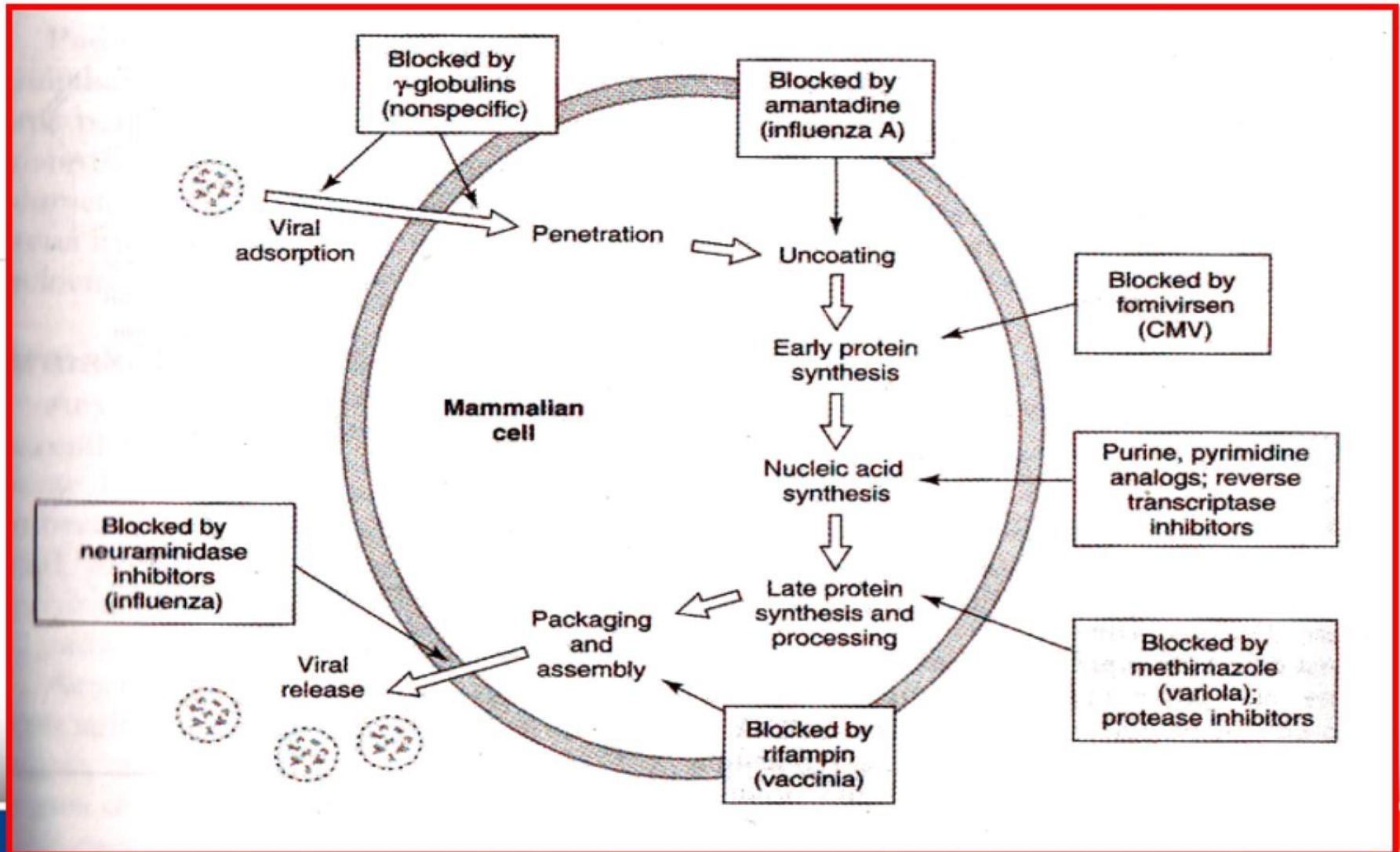
Kemampuan Akhir yang diharapkan

- Mahasiswa mampu menguraikan tentang Obat-obat antivirus dan antituberkulostatik: Cara kerja dan efek obat antivirus dan antituberkulosis serta kegunaan dan cara penggunaannya secara klinis

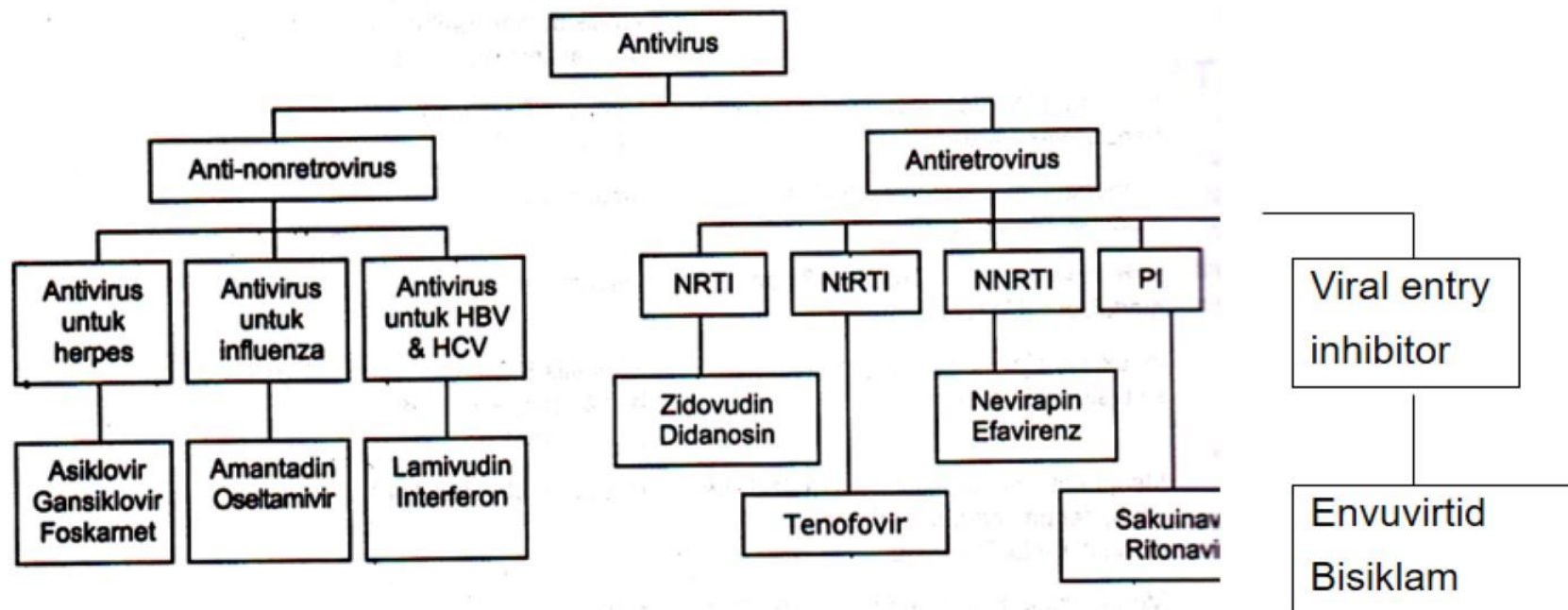
Pendahuluan

- Virus : parasit intrasel
- Replikasi virus bergantung pada proses sintesis sel inang (host) → konsekuensinya agar antivirus efektif : antivirus harus **mampu memblokir keluar atau masuknya virus ke dan dari dalam sel atau menjadi aktif di dalam sel inang**
- Penghambat non selektif dari replikasi virus dapat mengganggu fungsi sel inang dan menyebabkan toksisitas

Tempat kerja utama obat pada replikasi virus



Penggolongan obat antivirus



NRTI : *Nucleoside reverse transcriptase inhibitor*
 NtRTI : *Nucleotide reverse transcriptase inhibitor*
 NNRTI : *Non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor*
 PI : *Protease inhibitor*

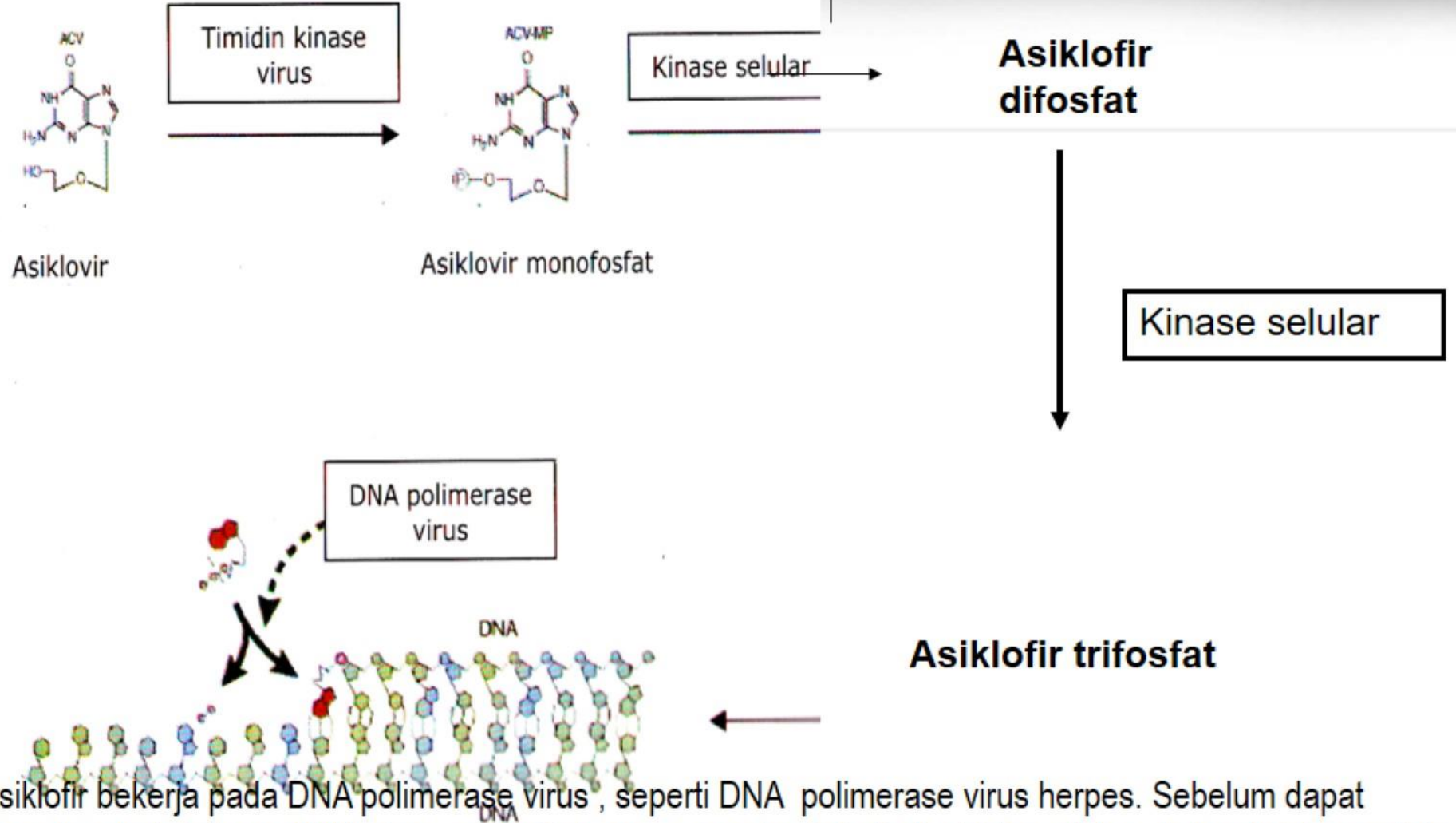
Gambar 41-2. Penggolongan obat antivirus

Antinonretrovirus

1. Antivirus untuk herpes
2. Antivirus untuk influenza
3. Antivirus untuk HBV dan HCV

Tabel 41-2. PROFIL FARMAKOKINETIK ANTIHERPESVIRUS

Parameter	Asiklovir	Gansiklovir	Famsiklovir (pensiklovir)	Foskarnet	Sidofovir
Bioavailabilitas oral	10-30%	< 10%	65-77%	9-17%	<5%
Efek makanan pada AUC	↓ (18% dgn. makan berat)	↑ (20%)	Dapat diabaikan	Tidak pasti	Tidak diketahui
T1/2 eliminasi (jam)	2,5-3	2-4	2	4-8	2-3
T1/2 eliminasi trifosfat (jam)	~ 1	> 24	7-20	Tidak diketahui	17-65
Rasio CSF/plasma rata-rata)	0,5	0,2-0,7	Tidak dapat dipastikan	0,7	Tidak dapat dipastikan
Ikatan protein	9-33%	1-2%	< 20%	15%	<6%
Metabolisme	~ 15%	Dapat diabaikan	~ 5%	Dapat diabaikan	Dapat diabaikan
Eksresi renal (parent drug)	60-90%	> 90%	70%	>80%	>80%
Penyeseuaian dosis	CL _{cr} < 50 (IV) CL _{cr} < 25 (PO)	CL _{cr} < 80	CL _{cr} < 60	CL _{cr} < 58-67	S _{cr} > 1.5 mg/dL* CL _{cr} < 55*



Asiklofir bekerja pada DNA polimerase virus, seperti DNA polimerase virus herpes. Sebelum dapat menghambat sintesis DNA virus, asiklofir harus mengalami fosforilasi intraseluler, dalam 3 tahap untuk menjadi bentuk trifosfat. Fosforilasi pertama dikatalisis oleh timidin kinase virus, proses yang selanjutnya berlangsung dalam sel yang terinfeksi virus

Sediaan dan dosis

- Untuk herpes genitalia : valasiklofir 2 x 500 mg sehari selama 10 hari
- Untuk herpes zooster 3 kali sehari 2 tablet 500 mg selama 7 hari

3. Gansiklofir

- Berbeda dari asiklofir dg adanya penambahan gugus hidroksimetil pada posisi 3' rantai samping asikliknya
- Metabolisme & mekanisme kerja = asiklofir

II. Antivirus Untuk Influenza

1. Amantadin & Rimantadin

Mekanisme kerja :

- Bekerja pada protein M2 virus, suatu kanal ion trans membran yg diaktivasi oleh pH
- Kanal M2 mrpkn pintu masuk ion ke virion selama proses uncoating → terjadi destabilisasi ikatan protein2 serta proses transpor DNA virus ke nukleus

Mutasi pada domain transmembran protein M2 virus

Indikasi :

- pencegahan dan terapi awal infeksi virus influenza A
- Amantadin : untuk parkinson

I-4. KARAKTERISTIK FARMAKOLOGI ANTIINFLUENZA

	Amantadin	Rimantadin	Zanamivir	Oseltamivir
Spektrum (tipe influenza)	A	A	A, B	A,B
Rute/formulasi	Oral	Oral	Inhalasi (serbuk)	Oral
Bioavailabilitas oral	50-90%	> 90%	< 5% ‡	~ 80% †
Efek makanan pada AUC	Dapat diabaikan	Dapat diabaikan	Tidak ada data	Dapat diabaikan
T _{1/2} plasma (jam)	12-18	24-36	2,5-5	6-10 †
Ikatan protein (%)	67%	40%	< 10%	3% †
Metabolisme (%)	< 10%	~ 75%	Dapat diabaikan	Dapat diabaikan †
Eksresi renal , % (parent drug)	50-90%	~25%	100%	95% †
Penyesuaian dosis	CL _{cr} < 80%	CL _{cr} < 10	-	CL _{cr} < 30
	Umur > 65 tahun	Umur > 65 tahun		

Efek samping

- ES pada GI (tersering)
- ES pada SSP berupa : kegelisahan, kesulitan berkonsentrasi, insomnia, dan kehilangan nafsu makan
- Efek neurotoksik jika dikombinasikan dg antihistamin & obat antikolinergik/psikotropik terutama pd usia lanjut

2. Inhibitor neuroamidase (oseltamivir, zanamivir)

- Merupakan inhibitor neuroamidase , yaitu analog asam N-asetilneuroaminat (reseptor permukaan virus influenza)
- Bekerja terhadap virus influenza A dan B

- Terapi & pencegahan infeksi virus influenza A dan B

Dosis

- Zanamivir diberikan perinhalasi dg dosis 20 mg/hari (2 x 5 mg setiap 12 jam) selama 5 hari
- Oseltamivir : oral , 150 mg/hari (2 x 75 mg kapsul setiap 12 jam) selama 15 hari

ES : gejala sal nafas atas & sal cerna (zanamivir)
mual, muntah, nyeri abdomen (oseltamivir)

Ribavirin

- Merupakan analog guanosisin yg cincin pirinnya tidak lengkap
- Indikasi : terapi infeksi RSV pada bayi dg risiko tinggi, kombinasi ribavirin dengan interferon alfa untuk infeksi virus hepatitis C

III. Antivirus untuk HBV dan HCV

1. Lamivudin

- Bekerja dg cara menghentikan sintesis DNA, secara kompetitif menghambat polimerase virus (reverse transcriptase, RT)
- **Indikasi** : Infeksi Hepatitis B virus (HBV)

2. Adefovir

- Merupakan analog nukleotida asiklik
- Indikasi : Infeksi HBV yg resisten pada lamivudin

3. Interferon

- Merupakan sitokin yang memiliki efek antivirus , imunomodulator dan antiproliferatif yg diproduksi oleh tubuh sbg respon dr berbagai stimulus
- Tiga tipe interferon : alfa, beta dan gama
- Sediaan natural & rekombinan yg paling banyak digunakan dalam klinis adalah interferon alfa

- Efek antivirus interferon berlangsung melalui hambatan :
 - Penetrasi virus
 - Translasi protein virus dan / assembly
 - Pengelepasan virus
- Beberapa virus dapat melawan efek interferon dg cara menghambat kerja protein tertentu yg diinduksi oleh interferon , mis : resistensi virus hepatitis C

Indikasi

- Infeksi kronik HBV
- Infeksi kronik HCV
- Sarkoma kaposi pada pasien HIV
- Beberapa tipe malignansi dan multiple sklerosis

Efek samping

- Flu like symptoms , fatigue, leukopenia
- Depresi, anoreksi, rambut rontok

Antiretrovirus

I. Nucleoside reverse transcriptase inhibitor (NRTI)

- Mengubah RNA virus menjadi DNA proviral sebelum bergabung dengan kromosom hospes
- Bekerja pada tahap awal replikasi HIV : menghambat terjadinya infeksi akut pada sel yang rentan
- Untuk dapat bekerja harus mengalami fosforilasi oleh enzim sel hospes di sitoplasma
- Obat ini lebih berguna pada komponen dari regimen 3 atau 4 macam obat

a. Zidovudin

- Bekerja dg menghambat enzim RT virus setelah gugus azidotimidin (AZT) pada zidovudin mengalami fosforilasi
- Resistensi terjadi karena adanya mutasi pada enzim RT
- Spektrum aktivitas : HIV
- ES : anemia, netropenia, skt kepala, mual

b. Didanosin

- Bekerja pada HIV RT dengan cara menghentikan pembentukan rantai DNA virus
- Indikasi : infeksi HIV tingkat lanjut
- Dosis : tablet & kapsul salut enterik, peroral 400 mg perhari dosis tunggal atau terbagi
- ES : diare, pankreatitis, neuropati perifer

c. Zalsitabin

- Indikasi : infeksi HIV tingkat lanjut yg tdk responsif pada zidovudin
- Dosis : peroral 2.25 mg /harisetiap 8 jam
- ES : neuropati perifer, stomatitis, ruam

d. Stavudin

- Indikasi : infeksi HIV tingkat lanjut yg tdk responsif pada zidovudin
- Dosis : peroral 80 mg /harisetiap 12 jam
- ES : neuropati perifer

e. Lamivudin

- Indikasi : infeksi HBV , HIV (kombinasi dg HIV lain seperti zidovudin & abakir)
- Dosis : peroral 300 mg /harisetiap 12 jam
- ES : neuropati perifer

f. Abakir

- Indikasi : HIV (kombinasi dg HIV lain seperti zidovudin & lamivudin)
- Dosis : peroral 600 mg /hari
- ES : mual, muntah, diare, gangguan GI

Nucleotide Reverse Transcriptase Inhibitor (NtRTI)

Tenofovir disoproksil

- Bekerja pada HIV RT dan HBV RT dengan cara menghentikan rantai pembentukan DNA virus
- Resistensi: karena mutasi pada RT kodon 65

Non Nucleosid Reverse Transcriptase Inhiitor (NNRTI)

- Merupakan kelas obat yang menghambat aktivitas enzim RT dg cara berikatan di tempat yg dekat dg tempat aktif enzim & menginduksi perubahan konformasi pd situs aktif ini
- Hanya aktif terhadap HIV 1 tidak pada HIV 2

a. Nevirapin

- Indikasi : infeksi HIV 1 dalam kombinasi dg HIV lain terutama NRTI
- ES : ruam, demam, fatigue, sakit kepala

b. Delavirdin

- Mekanisme kerja = nevirapin
- Indikasi HIV tipe 1 dalam kombinasi dg HIV lain terutama NRTI
- ES : ruam, peningkatan test fungsi hati

c. Efavirenz

- Mekanisme kerja = nevirapin
- Indikasi HIV tipe 1 dalam kombinasi dg HIV lain terutama NRTI atau NtRTI
- ES : sakit kepala, pusing, mimpi buruk sulit berkonsentrasi

Protease inhibitor (PI): sakuinavir, ritonavir, indinavir, nelvinavir

- Bekerja dengan cara berikatan secara reversibel dengan situs aktif HIV protease
- HIV protease sangat penting untuk infeksi virus dan pelepasan poliprotein virus → terjadi hambatan maturasi virus
- ES : pada GI (mual, muntah, diare), intoleransi glukosa, diabetes, hiperkolesterolemia

a. Sakuinavir

- Spektrum : HIV tipe 1 dan 2
- Indikasi : infeksi HIV tipe 1 dan 2 dalam kombinasi dg HIV lain (NRTI dan PI lain)

b. Ritonavir

- Mekanisme kerja = sakuinavir
- Indikasi : infeksi HIV dalam kombinasi dg anti HIV lain (NRTI dan PI)

Viral entry inhibitor: enfufirtid

- Bekerja dengan cara menghambat fusi virus ke dalam sel
- Terapi infeksi HIV dalam kombinasi dg HIV lain
- ES : reaksi lokal; nyeri, eritema, pruritus

TUBERKULOSIS

- *Mycobacteria* merupakan kuman tahan asam
- Perbedaan *Mycobacteria* dg kuman lain :
 - pertumbuhannya sangat lambat (sangat lambat membelah) → umumnya a.m bekerja lebih aktif pada kuman yang membelah
 - jika terpapar suatu obat cepat sekali timbul resisten

Faktor yang mempersulit pengobatan infeksi kuman tahan asam :

- Kurangnya daya tahan hospes terhadap mikobakteria
- Timbulnya resistensi kuman terhadap obat
- Kurangnya daya bakterisid obat
- Efek samping obat

Tuberkulostatik

- Obat yang digunakan digolongkan atas 2 kelompok :
 - ✚ Obat lini pertama : INH, rifampisin, etambutol, streptomisin, dan pirazinamid → memiliki efektivitas yang tinggi dg toksisitas yang dapat diterima
 - ✚ Obat lini kedua : antibiotika gol fluorokuinolon (siprofloksasin, ofloksasin, lefofloksasin), sikloserin, etionamid, amikasin, kanamisisn, kapreomisin, dan PAS

Status INH dalam pengobatan

- Obat yg penting untuk semua TBC
- Efek samping dapat dicegah dengan pemberian piridoksin
- Untuk tujuan terapi harus digunakan bersama obat lain
- Untuk pencegahan dapat diberikan tunggal
- Bentuk sediaan : tablet 50, 100, 300 dan 400 mg dan sirup 10 mg/ml.
- Dosis: tunggal 5 mg/kg BB, maks 300 mg/hari, untuk TBC berat 10 mg/kg BB maks 600 mg/hari kombinasi dengan piridoksin 10 mg/hari

2. Rifampisin

- Dihasilkan oleh *Streptomyces mediterranei*
- Aktivitas antibakteri :
 - Menghambat pertumbuhan kuman Gram (+) dan (-), terhadap Gram (+) kerjanya tidak sekuat Penisilin G , terhadap Gram (-) kerjanya lebih lemah dibandingkan tetrasiklin, kloramfenikol, kanamisin dan kolistin
 - Sangat aktif thdp *N meningitides*

3. Etambutol

- Aktivitas antibakteri:
 - Hampir semua galur *M. Tuberculosis* dan *M. kansasii* sensitif terhadap etambutol
 - Tidak efektif untuk kuman lain
 - Tetap dapat menekan pertumbuhan kuman TBC yg telah resisten terhadap INH dan streptomisin
- Mekanisme kerja : menghambat sintesis metabolit sel sehingga metabolit sel terhambat (bakteriostatik pd sel yg sedang tumbuh)

4. Pirazinamid

- Di dalam tubuh dihidrolisis oleh enzim pirazinamidase → asam pirazinoat yang aktif sebagai obat TBC hanya pada media yang bersifat asam
- Mekanisme kerja obat belum diketahui

5. Streptomisin

- Bukan obat yang ideal sbg obat tunggal
- In vitro bersifat bakteriostatik dan bakterisid
- hanya mikroorganisme yang hidup dalam abses atau kel limfe dan hilangnya pengaruh obat setelah beberapa bulan pengobatan → Kerja in vivo adalah supresi bukan eradikasi kuman TBC

6. Fluorokuinolon

- Sebagai obat lini kedua pada TBC
- Lihat kuliah mengenai fluorokuinolon

7. Asam Paraaminosalisilat (PAS)

- Bersifat bakteriostatik
- Aktivitas am spesifik terhadap *M. tuberculosis* saja.
- Efektivitas obat kurang jika dibandingkan dengan streptomisin, INH dan rifampisin

8. Sikloserin

- In vitro menghambat pertumbuhan *M. tuberculosis* pada kadar 5-20 $\mu\text{g/ml}$
- Bekerja dengan menghambat sintesis dinding sel

9. Etionamid

- Merupakan anti TBC sekunder yg harus dikombinasikan dg anti TBC lain jika obat primer tidak efektif atau dikontraindikasikan dg obat lain
- Tidak beredar di Indonesia

10. Kanamisisn dan amikasin

- **Kanamisisn** : obat anti TBC lini kedua, digunakan sbg obat TBC pad pasien yg sudah resisten dg streptomisin
- **Amikasin**: untuk mikobakteria yg multi drug resisten, efektif thdp mikobakteria atipik, *M fortuitum*, dan *M chelonei*

11. kapreomisin

- Untuk infeksi paru oleh M tuberculosis yg resisten thdp obat primer
- Efektivitas hampir sama dg streptomisin, dapat digunakan untuk kuman yg sdh resisten pd streptomisin
- Obat ini tidak tersedia di Indonesia

12 Rifabutin

- Aktivitas mirip dg rifampisin & terjadi resistensi silang dengan rifampisin
- Diindikasikan untuk pengobatan TBC pada pasien HIV yg juga menggunakan antiretroviral gol protease inhibitor atau NNRTI, misal: efavirenz

Pengobatan TBC

- Paduan 9 HR: pengobatan dilakukan selama 9 bulan dg pemberian INH 300 mg dan rifamfisin 600 mg tiap hari selama 9 bulan
- Paduan HR/8H2R2 : INH 300 mg dan rifampisin 600 mg tiap hari selama 1 bulan, disusul dg pemberian INH 900 mg dan rifamisin 600 mg seminggu 2 kali selama 8 bulan

- Paduan 2 HRZ/4HR : 2 bulan pertama diberikan INH 5 mg/ kg BB (maksimum 300 mg) + rifampisin 20 mg/kg/BB (maksimum 600 mg) + pirazinamid 5-25 mg/kg BB (maksimum 2 g) setiap hari pada 2 bulan pertama , disusul dg pemberian INH + rifampisin selama 4 bulan berikutnya
- Paduan 2 HRZ / 4 HR2 : 2 bulan pertama diberi INH, rifampisin & pirazinamid, disusul dg pemberian INH 5 mg/kg BB + rifampisin 10 mg/kg BB 2 kali seminggu selama 4 bulan berturut-turut