

Sulfonamida

Bagian Farmakologi Fak Farmasi Univ Pancasila

- Bakteri —→ asam folat sebagai koenzim Untuk sintesis purin dan pirimidin (prekursor DNA dan RNA)
- Senyawa-senyawa lain untuk pertumbuhan selular dan replikasi
- Bila asam folat tidak ada, sel2 tidak dapat tumbuh atau membelah.

Sulfonamida

- Obat gol Sulfa adalah penghambat sintesis asam folat
- Sampai sekarang masih digunakan karena relatif murah dan efektif untuk infeksi bakteri pada traktus urinarius dan trakoma
- Bakteri → banyak yang mutan, maka dikembangkan kombinasi yaitu : Sulfametoksazol dan trimetophrin → Kotrimoksazol

Sulfonamida

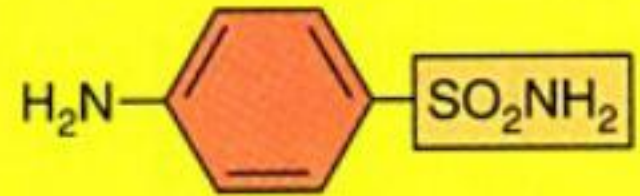
Kelompok Sulfanamida

- Absorpsi & ekskresi cepat : sulfadiazin, sulfisoksazol
- Absorpsi sedikit; suksinilsulfatiazol
- Pemakaian lokal; sulfasetamid

Penggunaan klinik

- Disentri basiler
- Meningitis
- Infeksi saluran kemih (ISK)
- Nokardiosis
- Toksoplasmosis

Sulfonamida

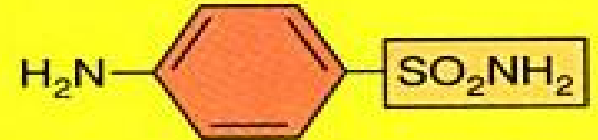


- ⊕ Kristal putih
- ⊕ Sukar larut dalam air (garam Na mudah larut- intravena)
- ⊕ Bakteriostatika , pada kadar tinggi (urin)→ bakterisida
- ⊕ Sifat antibakteri tergantung pada substiuen pada :
 - gugus amido ($\text{SO}_2\text{-NH-R}$)
 - gugus amino (NH_2)
- ⊕ Spektrum antimikroba luas, tapi lebih < daripada Antibiotika Gram (+) dan Gram (-)
- ⊕ Kuman yang resisten : strain meningokokus, pneumokokus, staphylococcus dan gonokokus
- ⊕ Efek antimikroba sulfa dihambat bila terdapat darah, nanah, jaringan nekrotik



(b) *p*-Aminobenzoic acid

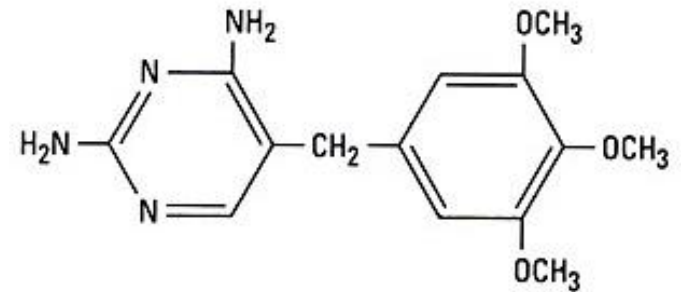
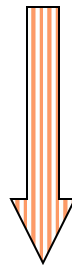
Dihidropteroat sintetase



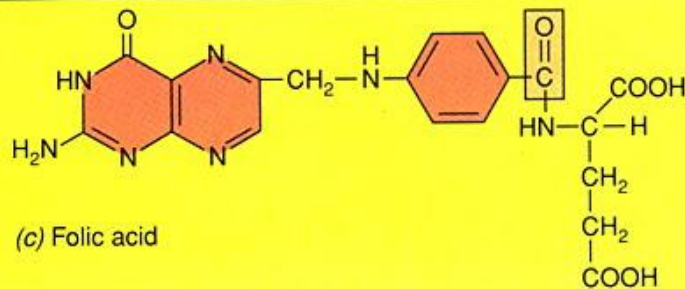
(a) Sulfanilamide

Asam dihidrofolat

Dihidrofolat reduktase



Trimethoprim



(c) Folic acid



Purin



DNA

EFEK NON TERAPI

- Gangguan saluran kemih
 - pH netral atau asam → kristaluria, hematuria, obstruksi
 - pencegahan: minum banyak air
alkalinisasi urin (5- 15 g NaHCO_3)
- Gangguan sistem hematopoetik :
 - ▶ Anemia hemolitik akut
 - ▶ Agranulositosis
 - ▶ Trombositopenia
 - ▶ Eosinofilia
- Reaksi alergi

POSOLOGI

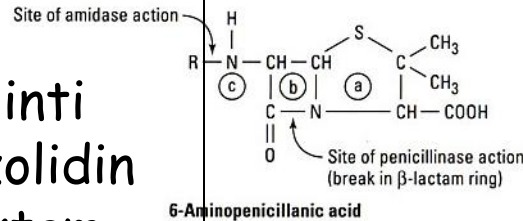
- Kortimoksazol (TMP 80 mg dan sulfametoksazol 400 mg)
- Infeksi saluran kemih dan bronkitis
 - Dewasa dan anak-anak diatas 12 tahun
2 tablet diberikan setiap 12 jam; lama terapi 5 - 7 hari
 - Anak dibawah 12 tahun
TMP 6 mg /kg - 30 mg / kg SMZ setiap 12 jam
- Pneumocystis
 - TMP 20 mg /kg -100 mg /kg SMZ
- Gonorrhoe
 - 5 tablet diikuti dengan 5 tablet setiap 8 jam selama 3 hari
- Chancroid
 - 2 tablet 2 x sehari selama 7 hari

PENISILIN

**Bagian Farmakologi
Fak Farmasi Univ Pancasila**

Penisilin

- ✚ Ditemukan oleh Alexander Fleming (1928) dari *Penicillium notatum*
- ✚ Asam organik dengan inti siklik yaitu cincin tiazolidin (a) dan cincin beta laktam (b)
- ✚ Rantai samping mengikat radikal berbagai penisilin
- ✚ Beberapa penisilin hilang aktivitasnya : suasana asam, enzim penisilanse yang akan memecah cincin beta laktam.



Sifat Beberapa Penisilin

Jenis penisilin	Tahan		Spektrum AM
	Penisilina se	Asam	
Penisilin alam			
■ Bensil penisilin	-	-	Sempit
■ Fenoksi penisilin	-	+	Sempit
Penisilin antistafilokokus			
■ Metisilin, nafsilin	+	-	Sempit
Penisilin isoksazolil			
■ Oksasilin, klosasilin	+	-	Sempit
■ Diklosasilin, fluklosasilin	+	-	Sempit
Aminopenisilin			
■ Ampisilin, Amoksisilin	-	+	Luas
Penisilin Antipseudomonas			
■ Karbenisilin, Tikarsilin, Azlosilin	-	-	Luas
Penisilin dg spektrum diperluas			

Aktivitas antimikroba

- Mikroba Gram positif dan Spirokaeta
- Mikroba Gram negatif :

Streptokokus

N. gonorrhoeae

Stafilokokus

Salmonella

Pneumokokus

Shigella

H. influenzae

P. vulgaris

E. coli

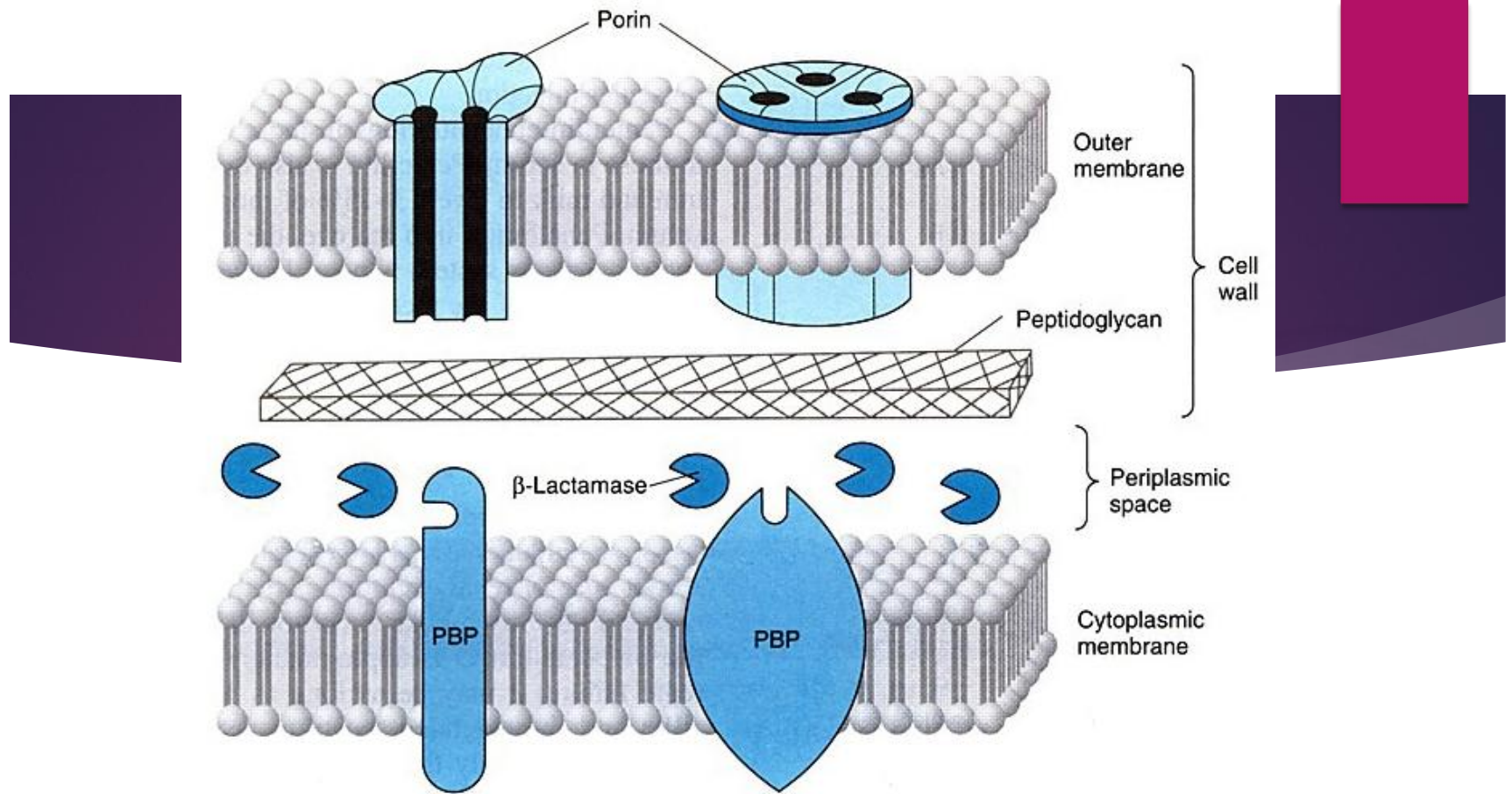


Figure 43-3. A highly simplified diagram of the cell envelope of a gram negative bacterium. The outer membrane, a lipid bilayer, is present in gram-negative but not gram positive organisms. It is penetrated by porins, proteins that form channels providing hydrophilic access to the cytoplasmic membrane. The peptidoglycan layer is unique to the bacteria and is much thicker in gram positive organisms than in gram negative ones. Together, the outer membrane and the peptidoglycan layer constitute the cell wall. Penicillin binding proteins (PBPs) are membrane proteins that cross-link peptidoglycan. Beta-lactamases, if present, reside in the periplasmic space or on the outer surface of the cytoplasmic membrane, where they may destroy beta lactam antibiotics that penetrate the outer membrane.

- Pembentukan enzim beta laktamase
- *S aureus*, *H influenzae*, *Gonococcus*
- Enzim autolisin kuman, tidak bekerja
- Kuman tidak mempunyai dinding sel
- Perubahan PBP atau obat tidak dapat mencapai PBP

FARMAKOKINETIKA

Absorpsi :

- Penisilin G mudah rusak dalam suasana asam
- Oral : ampicilin
 - Jumlah diabsorpsi tergantung pada:
 - Besarnya dosis
 - Ada tidaknya makanan dalam saluran cerna
- Amoksisilin : jauh lebih baik dibandingkan ampicilin
- Metisilin dan nafcillin dirusak asam lambung (tidak diberikan oral)

Distribusi :

Penisilin G distribusi luas, ikatan protein 65 %

Ekskresi melalui sekresi tubuli ginjal

Efek samping

16

1. Reaksi alergi : rash, eosinofilia, demam, angiodem, dermatitis, syok anafilaksis
2. Reaksi iritasi dan toksik :

- Ototoksisitas : sel rambut, kohlea, sel sensoris krista ampularis vestibularis. Gangguan pendengaran > 4000 Hz,
- Nefrotoksisitas : tubuli proksimal ginjal
- Neurotoksisitas

Perubahan biologi

- ⊕ gangguan flora normal
- ⊕ gangguan absorpsi di usus.

Penggunaan Klinik

Infeksi kokus Gram positif

contoh : Pneumococcus, meninggitis, endokarditis, Streotococus, Staphylococcus

Infeksi kokus Gram negatif

Contoh : Meningcoccus, gonococcus

Infeksi batang Gram positif

Contoh : diphteri, klostridia, antraks dan listeria

Infeksi batang Gram negatif

Contoh : Salmonella, Shigela., H influenza, Pasteurella

- **Profilaksis bermanfaat:**
 - infeksi Strep. Pyogenes Grup A**
 - kambuhnya demam rematik**
 - gonorrhoe dan sifilis**
 - pembedahan pada pasien dengan kelainan katup jantung**
- **Profilaksis diragukan ***
 - tindakan pembedahan
 - kataterisasi jantung
 - ketuban pecah dini
 - penyebaran infeksi *S. aureus*.
- **Profilkasis tidak bermanfaat**
 - infeksi virus
 - koma, syok, luka bakar
 - perawatan luka bersih
 - gagal jantung

Sefalosporin

- Inti dasar : asam 7 amino sefalosporanat (ACA)
- hidrolisis asam sefalosporin C $\rightarrow$ 7 ACA
- dikembangkan berbagai derivat sefaloporin
- Sefalosporin C resisten terhadap penisilinase tetapi dirusak oleh sefalosporinase.
- Ditemukan tahun 1948 oleh Brotzu dari fungus *Cephalosporium acremonium*

Aktivitas antimikroba

- Generasi pertama :
Efektif : *S aureus*, *Streptokokus*, *Cl. perfringens*,
Corynebacterium, *diphtheriae* (Gram positif)
- Generasi ke dua
kurang aktif terhadap bakteri Gram positif
H. influenzae. *P. vulgaris* *E coli* dan *Klebsiela*
- Generasi ke tiga
Kurang aktif terhadap Gram positif
Efektif terhadap *Enterobacteriaceae*, strain penghasil penisilinase

- ▶ Oral : absorpsi melalui saluran cerna
Contoh : sefaleksin, sefaklor, sefadroksil
- ▶ Parenteral : iritasi lokal dan nyeri pada pemberian IM
contoh : sefalotin, sefapirin IV.
- ▶ Melewati sawar darah, uri, kadar tinggi dicairan sinovial, cairan pericardium.
- ▶ Diekskresi dalam bentuk utuh; dosis dikurangi pada penderita gangguan fungsi ginjal.

Efek samping

- ◆ Reaksi alergi
- ◆ Reaksi anafilaksis dengan spasme bronkus, urtikaria
- ◆ Reaksi Coombs → dosis tinggi
- ◆ Nefrotoksis
- ◆ Diare ; ekskresi melalui empedu (mengganggu flora) sefoperazon
- ◆ Perdarahan hebat;hipoprotrombiner trombosit



Posologi

Sefaleksin : dewasa : 1-4 g/hari dibagi dalam 4 dosis

anak : 25-50 mg/hari dibagi dalam 4 dosis

► Generasi pertama

Sefradin : dewasa : 1-4 g/hari dibagi dalam 4dosis

anak : 25-50 mg/hari dibagi dalam 4 dosis

► Generasi ke dua

Sefaklor

► Generasi ke tiga :

Moksalaktam : dewasa : 2-4 g IM tiap 8- 12 jam

anak :150 - 200 mg/kg /hari (3 - 4 dosis)

Dianjurkan untuk pemberian profiklasis vitamin K 10 mg setiap minggu pertama

Interaksi obat

- Uricosuric agent :
- menghambat ekskresi Beta laktam sehingga meningkatkan konsentrasi dalam serum
contoh : probenesid, aspirin dosis tinggi
- Copper reduction test for glycosuria; false positive test for glycosuria.

Penggunaan klinik

25

- Infeksi Klebsiela
- DOC : meningitis oleh bakteri Gram negatif enterik
- Infeksi *H. influenzae*
sefalosporin generasi kedua dan ketiga~(ampisilin kloramfenikol

Digunakan hanya untuk :

- ▶ infeksi berat
- ▶ tidak dapat diobati dengan antibiotika lain

SEKIAN