

Klortetrasiklin
Strept. aureofaciens

Oksitetrasiklin
Strept. rimosus

Semisintetis

Streptomyces sp

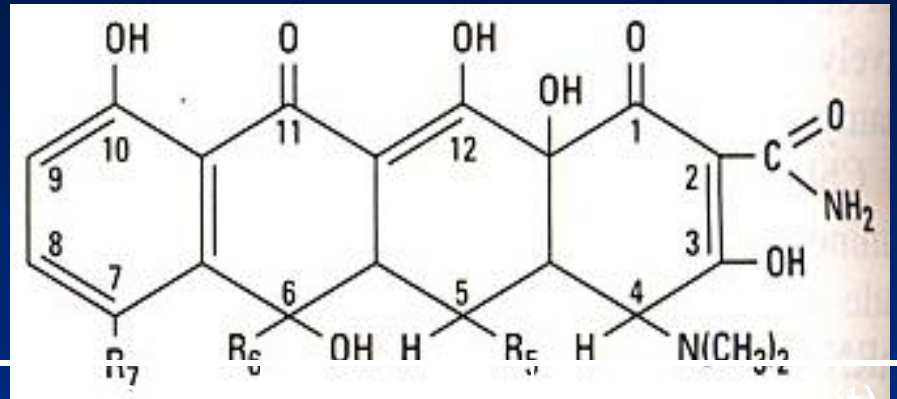
Tetrasiklin

- ◆ Bentuk basa → sukar larut
- ◆ Bentuk garam natrium atau HCl → mudah larut
- ◆ Dalam keadaan kering bentuk basa /garam HCl → stabil

- Tetra siklin pertama → aureomisin
- Dari streptomyces aureofaciens
- Oksitetrasiklin dari streptomyces rimosus



Tetrasiklin



Jenis tetrasiklin	R7	R6	R5	Cl (mg/ml)
Klortetrasiklin	-Cl	-CH ₃	- H	35
Oksitetrasiklin	-H	-CH ₃	-OH	90
Tetrasiklin	-H	-CH ₃	-H	65
Demeklosiklin	-Cl	-H	-H	35
Metasiklin	-H	=CH ₂ *	-OH	31
Doksisiklin	-H	-CH ₃ *	-OH	16
Minosiklin	-N(CH ₃) ₂	-H	- H	10

* Tidak terdapat gugus – OH pada C6 untuk metasiklin dan doksisiklin

Mekanisme kerja

- ▶ Masuknya obat ———> diperantarai oleh transpor protein ke dalam membran dalam sitoplasmik bakteri
- ▶ Menghambat sintesis protein bakteri pada ribosom 30 S

Proses transport tetrasiklin ke sel mikroba

- ◆ Difusi pasif melalui kanal hidrofilik
- ◆ Sistem transport aktif
- ▶ Tetrasiklin berikatan ~ ribosom 30S dan menghambat akses perubahan amino asil -t RNA menjadi kompleks ribosom mRNA di akseptor, ———> sintesis protein bakteri.

Aktivitas antimikroba

- Mikroba yang cepat membelah
- Bakteriostatik

Spektrum antimikroba

- Bakteri Gram (+), (-), aerob dan anaerob
- Spirokaeta, mikoplasma, riketsia, klamidia, legionela dan protozoa tertentu
 - Tidak untuk infeksi streptokokus → penisilin G, eritromisin, sefalosporin
- Sebagai pengganti gol penisilin
 - Batang Gram positif : *B. anthracis*, *Clostridium tetani*
 - Batang Gram negatif; *Brucella*, *Vibrio cholerae*
- Kadar tinggi → *Entamoeba histolytica*

Resistensi

- Adanya faktor R $\longrightarrow$ ketidakmampuan organisme untuk mengakumulasi obat
- Modifikasi tempat pengikatan tetrasiklin
- Resisten terhadap salah satu Tetrasiklin, juga resisten terhadap yang lainnya.

Klasifikasi berdasarkan sifat farmakokinetika

1. Absorpsi tidak lengkap , waktu paruh 6 -12 jam
Tetrasiklin, klortetrasiklin, oksitetrasiklin
2. Absorpsi lebih baik, waktu paruh 16 jam
Demetilklortetrasiklin; per -oral (150 mg) tiap 6 jam
3. Absorpsi baik sekali , waktu paruh 17 - 20 jam
Doksisiklin dan minosiklin; 1-2 x 100 mg sehari.

Farmakokinetika

Absorpsi

- 🧪 diserap dalam sal cerna (lambung dan usus halus bagian atas)
→ 30 - 80 %
- 🧪 Penghambatan absorpsi oleh :
 - ▶ makanan
 - ▶ pH yang tinggi
 - ▶ logam polivalen (dalam antasida) → membentuk senyawa kelat
- ☐ Berikan : sebelum makan atau 2 jam setelah makan

Distribusi

- 🧪 Ditimbun dalam sistem retikuloendotelial di hati, limpa, sumsum tulang, dentin dan email gigi yg belum bererupsi.
- 🧪 Menembus sawar uri dan terdapat dalam air susu ibu.

Ekskresi; melalui urin (filtrasi glomerulus) dan empedu

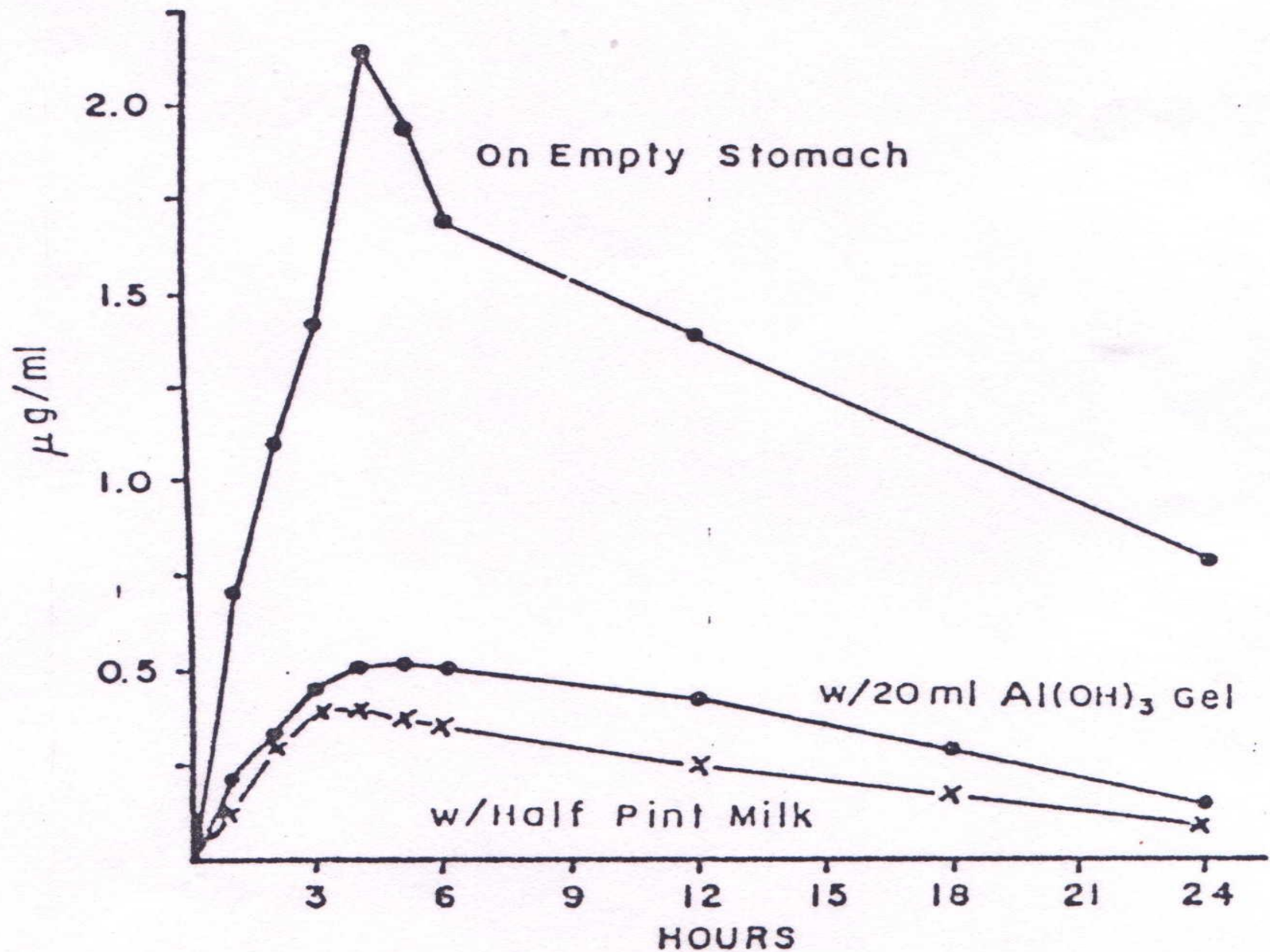


Figure 11-2. Serum concentrations after a single oral dose of 300 mg of demethylchlortetracycline (Gibaldi, 1984)

Efek Samping

Reaksi kepekaan

- Erupsi morbiliformis, urtikaria dan dermatitis
- Oedem angioneurotik dan anafilaksis
- Demam dan eosinofili

Reaksi toksik dan iritasi

- ✱ Iritasi lambung; terutama oksitetrasiklin, doksisiklin
- ✱ Diare akibat iritasi (bedakan dengan diare akibat super infeksi *Staphylococcus*, *Cl. Difficile* yang sangat berbahaya)

Efek Samping (2)

- ✱ Tromboflebitis
- ✱ Kelainan darah tepi
- ✱ Reaksi fototoksik
- ✱ Hepatotoksisitas
- ✱ Perubahan warna gigi (pertengahan kedua kehamilan - anak umur 8 tahun)
- ✱ Sindrom Fanconi, gejala poliuria, polidipsia, proteinuria, asidosis, glukosuria, amino-asiduria, mual dan muntah
 - Akibat minum tetrasiklin kadaluwarsa/degradasi → anhidro-4 epitetrasiklin
- ✱ Minosiklik → vestibulotoksik ; vertigo, ataksia, muntah

Efek samping akibat perubahan biologik

- Super infeksi kuman yang resisten dan jamur, sering terjadi dalam rongga mulut dan faring

Manifestasi superinfeksi → diare

- Faktor predisposisi → DM, leukemia, LES (Lupus Eritematosus Diseminata), daya tahan tubuh <, penderita dengan terapi kortikosteroid jangka panjang.

Usaha untuk memperkecil efek non terapi

1. Tetrasiklin tidak diberikan pada wanita hamil
2. Jangan diberikan pada anak-anak tanpa indikasi yang kuat
3. Hanya doksisisiklin yang aman untuk pasien gagal ginjal
4. Hindarkan pemakaian untuk tujuan profilaksis
5. Sisa obat yang terpakai segera dibuang
6. Jangan berikan obat ini pada pasien yang hipersensitif

Penggunaan klinik

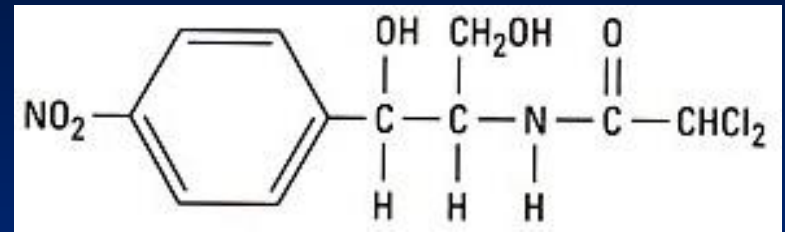
- Trakoma: Tetrasiklin + doksisisiklin (oral) 40 hari → hasilnya memuaskan
- Uretritis non spesifik: tetrasiklin 4 x 500 mg sehari (7 hari)
- Kolera; mengurangi kebutuhan infus 50 % untuk mencapai kondisi rehidrasi
- Akne vulgaris; menghambat produksi asam lemak dari sebum
- Profilaksis pada penyakit paru obstruktif menahun

Interaksi obat

Kombinasi tetrasiklin dengan :

- metoksifluoran → nefrotoksik
- penisilin : aktivitas antimikroba penisilin terhambat
- antasida (logam bivalen);
bioavailabilitas tetrasiklin
berkurang , karena terbentuk
senyawa kelat yang tidak diabsorpsi

Kloramfenikol



- Diisolasi (1947) dari *Streptomyces venezuelae*
- Kristal putih, sukar larut, rasa sangat pahit.
- Menyebabkan anemia aplastik yang fatal
- Mekanisme kerja : menghambat sintesis protein kuman: menghambat kerja enzim peptidil transferase yang berfungsi sebagai katalisator pembentukan ikatan peptida pada proses sintesis protein kuman
- Bakteriostatik atau bakterisida pada konsentrasi tinggi

- Kloemfenikol aktif terhadap sejumlah organisme Gram positif dan , Gram negatif
- Antibiotik spektrum luas
- Toksik → obat dibatasi hanya untuk mengobati infeksi yang mengancam kehidupan, tidak ada alternatif lain

Spektrum antibakteri

- Kokus : *Strp pyogenes*, *Strp viridans* , *Neisseria*
- *Haemophilus*. *Bacillus*, *Riketsia*, *Treponema*
- Kuman anaerob.
- *Enterobacteriaceae* banyak yang resisten , kecuali, *E. coli*, *K pneumoniae*, *P aeruginosa*, *S typhi*



Farmakokinetik

Absorpsi

- Diabsorpsi dengan cepat
- C maksimum dicapai dalam 2 jam
- Bentuk ester → anak-anak ; dihidrolisis dalam usus.
- Waktu paruh :
 - ▶ orang dewasa → 3 jam
 - ▶ bayi prematur (< 2 minggu) → ± 24 jam
- 50 % dalam darah terikat dengan albumin

Distribusi:

- Jaringan otak, cairan serebrospinalis dan mata.

Farmakokinetik (2)

Metabolisme :

Konyugasi dengan asam glukoronat oleh enzim glukoronil transferase

Ekskresi

Dieksresi melalui urin, 5 -10 % dalam bentuk aktif.

Pada penderita gagal ginjal masa paruh bentuk aktif tidak banyak berubah tetapi metabolit non toksik mengalami kumulasi → dosis perlu dikurangi gangguan fungsi hati dan gagal ginjal

Interaksi obat

- Menghambat biotransformasi tolbutamid, fenitoin, dikumarol, obat lain yang dimetabolisme oleh enzim mikrosom hati.
- Dengan fenobarbital dan rifampisin $\rightarrow t_{\frac{1}{2}}$ kloramfenikol lebih pendek

Efek samping

- Reaksi hemolitik
- Reaksi toksik; manifestasi depresi sumsum tulang
- Kelainan darah; anemia , retikulositopenia, peningkatan serum iron, vaskuolisasi seri eritrosit muda.

Prognosis sangat buruk akan timbul :

- anemia ir-reversibel
- anemia aplastik dengan pansitopenia
- Alergik; kemerahan kulit, urtikaria, anafilaksis
- Reaksi saluran cerna : mual muntah, diare, dan enterokolitis

Efek samping (2)

- Sindrom gray terutama bayi prematur (dosis > 200 mg/kg bb):
 - bayi muntah,
 - tidak mau menyusu
 - pernapasan cepat dan tidak teratur
 - perut kembung, sianosis
 - tinja berwarna hijau
 - bayi tampak lemas dan berwarna ke abu-abuan (sianosis)
- Reaksi neurologik; depresi, bingung, delirium, sakit kepala. neuropati optik

Penggunaan klinik

■ Banyak indikasi :

- ⊗ Demam tifoid, Salmonelosis lain
- ⊗ Infeksi *Haemophyllus influenzae*

■ Kontra indikasi:

- ◆ Neonatus
- ◆ Pasien dengan gangguan hati
- ◆ Pasien hipersensitif

Demam tifoid

- Relaps dan carrier jarang terjadi pada pengobatan dengan ampisilin
- Dosis : dewasa : 4 kali 500mg sehari dalam 2-3 minggu, bila relaps diulang
- Anak : 50 - 100mg/kgBB sehari dibagi dalam beberapa dosis selama 10 hari

Meningitis purulenta yang disebabkan oleh *H influenzae*

Infeksi kuman anaerob; umumnya diberikan penisilin.

- Infeksi abdomen (*B fragilis*); diberikan metronidasol, klindamisin, sefoksitin atau kloramfenikol
- Untuk infeksi abdomen dgn campuran kuman aerob + anaerob; dikombinasi dengan aminoglikosida

Tiamfenikol

- Aktif untuk kuman Gram positif dan negatif
- Lebih aktif terhadap *Strp pyogenes*, *pneumokokus*.
- Dieksresi utuh sebagian besar melalui urin, dosis dikurangi pada penderita payah ginjal
- Dosis untuk demam tifoid : 50 mg/kg BB sehari pada minggu pertama, lalu diteruskan 1-2 minggu lagi dengan dosis separuhnya.
- Efek samping : depresi sumsum tulang yang reversibel
 - Leukopenia, trombositopenia dan peningkatan serum iron.

Table 50–2. Commonly used terms related to chemical and physical killing of microorganisms.

Antisepsis	Application of an agent to living tissue for the purpose of preventing infection
Decontamination	Destruction or marked reduction in number or activity of microorganisms
Disinfection	Chemical or physical treatment that destroys most vegetative microbes or viruses, but not spores, in or on inanimate surfaces
Sanitization	Reduction of microbial load on an inanimate surface to a level considered acceptable for public health purposes
Sterilization	A process intended to kill or remove all types of microorganisms, including spores, and usually including viruses with an acceptable low probability of survival
Pasteurization	A process that kills nonsporulating microorganisms by hot water or steam at 65–100 °C

Tabel 50-2. Istilah umum yang digunakan berkaitan pemusnahan mikroba secara fisika dan kimia

Antiseptika	Pemakaian bahan pada jaringan hidup untuk mencegah infeksi
Dekontaminasi	Destruksi atau pengurangan jumlah atau aktivitas mikroba
Desinfektan	Perlakuan fisika atau kimia untuk menghancurkan bentuk vegetatif mikroba atau virus; bentuk non spora di dalam atau di atas permukaan
Sanitasi	Pengurangan mikroba pada permukaan sampai pada tingkat yang dapat diterima kesehatan umum
Sterilisasi	Proses membunuh atau menghilangkan semua tipe mikroba termasuk spora dan juga virus dengan kemungkinan kecil untuk hidup
Pasteurisasi	Proses membunuh bentuk non spora mikroba dengan air panas atau uap pada 65 – 100 ° C

Sekian