

Aminoglikosida

Farmakologi-Toksikologi Dasar

-
- Aminoglikosida merupakan antibiotik utama untuk pengobatan infeksi serius yang disebabkan kuman Gram positif dan negatif
 - Efek toksik yang serius, pemakaian jadi terbatas.
 - digantikan dengan sefalosporin generasi ke 3 (ceftriaxon, cefotaxim)
 - Fluorokuinolon
 - imipenem

-
- Senyawa dengan 2 atau lebih gugus gula amino yang terikat lewat ikatan glikosida pada inti heksosa.
 - Merupakan senyawa polikation
 - Basa kuat, mudah larut dalam air
 - Berasal dari *Streptomyces griseus*.

Mekanisme kerja

-
- Semua aminoglikosida $\nrightarrow$ sintesis protein bakteri
 - berdifusi : lewat kanal air
porin protein pada membran dari bakteri Gram negatif masuk ke ruang periplasmik.
 - Transport : membran sitoplasma perlu energi
dapat diblok oleh Ca^{2+} dan Mg^{2+}
penurunan pH , dan anaerobiosis

-
- Organisme yang rentan memp sistem oksigen dependen yang membawa ab melintasi membran sel. Anitibiotik terikat dengan subunit ribosom 30S yang terpisah, bercampur dengan aparatus ribosomal fungsional atau menyebabkan subunit 30S ribosom yang lengkap salah membaca kode genetik.

-
- Polisom menjadi menurun karena aminoglikosida mengganggu penggabungan dan pemecahan polisom.
 - Aminoglikosida terikat pada ribosom 30 S, menghambat sintesis protein bakteri
 - Aminoglikosida bekerja sinergis dengan antibiotik beta laktam

kerja beta laktam → sintesis dinding sel
meningkatkan difusi aminoglikosida ke dalam bakteri

-
- Terikatnya pada ribosom
 - mempercepat transport aminoglikosida kedalam sel
 - kerusakan membran sitoplasma
 - kematian sel
 - Salah baca
 - Bakteriostatik cepat
 - —————→ sintesis protein
salah baca dalam penerjemahan m
RNA
 - Respirasi
 - Adaptasi enzim
 - Keutuhan membran
 - Keutuhan RNA

Spektrum antimikorba

- Bersifat bakteriostatik
- Basil Gram negatif aerob (transport aktif), butuh oksigen
- Untuk Gram positif sangat terbatas
- Untuk anaerob sedikit pengaruhnya.
- Brucella, Actinobacillus, Shigella.
- Basil Gran negatif berbeda suseptibilitynya

-
- Microba lain : *M tuberculosis*,
S. aureus, *Gonococcus*, *meningococcus*, *S. typhi*, *Salmonella*
Aktivitas anti mikroba
perubahan pH, keadaan aerob-anaerob
Aktivitas tinggi dalam suasana basa
 - Streptomisin digunakan untuk tuberkulosis
Dikombinasi dengan penisilin untuk endokarditis (oleh strep group viridan)
 - Yang termasuk aminoglikosida : Gentamisin, amikasin, tobramisin dan streptomisin

Resistensi

- Menurunnya asupan obat bila sistem transpor tergantung oksigen untuk Aminoglikosida tidak ada
- Perubahan reseptor di tempat ikatan subunit ribosom 30S mempunyai afinitas yang rendah terhadap aminoglikosida

-
- Sintesis enzim berkaitan dengan plasmid (asetiltransferase nukleotidiltransferase dan fosfotransferase) yang memodifikasi dan menginaktivkan antibiotik



Farmakokinetik

- Cara pemberian :
- Struktur polikation aminoglikosida yg sgt polar → mencegah absorpsi peroral, ok diberikan parenteral kecuali neomisin untuk mencapai kadar serum yang adekuat.
- Penggunaan dibatasi utk aplikasi topikal



- **DISTRIBUSI :**

-
- Kadar yang dicapai dalam sebagian besar jaringan rendah, penetrasi obat ke seluruh cairan tubuh bervariasi.
 - Kons dalam cairan serebrospinalis tidak adekuat, kecuali neomisin.
 - Dapat diberikan intra tekal
 - Konsentrasi yang tinggi berakumulasi di kortek adrenal dan dalam endolimfe dan perilimfe telinga dalam nefrotoksik dan ototoksik
 - Dapat melintasi sawar plasenta dan berakumulasi dalam cairan plasma dan amion fetus.

Nasib

- Metabolisme aminoglikosida tidak terjadi dalam tubuh pejamu
- Semuanya secara cepat diekskresikan ke dalam urine terutama melalui filtrasi glomerulus.
- Akumulasi terjadi pada pasien dengan gagal ginjal dan memerlukan modifikasi dosis

Efek samping

- Monitor kadar puncak obat dan kadar tekanan plasma untuk menghindari toksisitas yang berkaitan dengan dosis
Faktor pasien (tua, jenis kelamin, penyakit hati)
- Rx alergi: rash, eosinofilia, demam, angioedem, dermatitis
syok anafilaktik
- Rx iritasi dan toksik
ototoksitas : sel rambut kohlea, sel sensoris krista
400 HZ ampularis vestibularis gangguan pendengaran >
ketulian bersifat ireversibel dan mempengaruhi janin di dalam
rahim,

Upaya pencegahan toksisitas

- Faktor resiko intoksisitas
 - Faktor penderita : usia lanjut, obesitas, sepsis, gangguan fungsi ginjal, demam tinggi.
 - Faktor obat : dosis tinggi, frekuensi pemberian.
interaksi ikatan pada jaringan, pemberian >10 hari
- Volume distribusi
 - vd 0,18 - 0,25 L/kg (sesuai dengan vd cairan ekstra sel)
- Eliminasi
 - filtrasi glomeruli $\longrightarrow$ penyesuaian dosis sesuai $\longrightarrow$
 Cl_{cr}

Penentuan dosis

- Pedoman berdasarkan nomogram perkiraan
- Pengukuran kadar dalam serum
→ mengurangi insidens intoksikasi



Interaksi obat

- 1. Penisilin antipseudomonas
karbenisilin, tikarsilin, mezlosin → inaktivasi AMG
azisolin dan pipersilin → (genta & Tobra)
- 2. Pelumpuh otot
Suksinat, tubokurarin
- 3. Metoksifluran
Sefalodrin
Amfoterisin B → peningkatan neurotoksisitas
Siklosporin
- 4. Hati-hati penggunaan bersama dengan diuretik seperti
furosemid, asam etakrinat

Penggunaan klinik

- Infeksi oleh kuman aerob negatif Gram yang resisten terhadap obat lain
- Hasil kultur dan uji sensitivitas
 - Resistensi relatif cepat
 - Toksisitasnya relatif tinggi
 - Tersedianya berbagai antibiotik lain yang cukup efektif dan toksisitas rendah.

Sekian