

Antimikroba lain

Farmakologi – Toksikologi Dasar

Antimikroba lain

- Golongan makrolid
- Sekelompok antibiotik yang berinti cincin makrosiklik lakton
- PROTOTYPE : Eritromisin
- Kelemahan : tidak tahan asam lambung
- Bioavailabilitas rendah
- Insiden gangguan saluran cerna tinggi
- Waktu paruh singkat
- Spektrum sempit

PENGGOLONGAN

- Berdasarkan jumlah atom dalam cincin lakton makrosiklik
- Cincin 14 atom
Eritromisin, roksitromisin, klaritromisin
- Cincin 15 atom
Azitromisin
- Cincin 16 atom
Spiramisinm, josamisin

Mekanisme kerja

- Mengikat secara reversibel pada sub unit 50S ribosom bakteri, sehingga menghambat langkah translokasi sintesis protein
- Tempat pengikatan mungkin mirip atau menyerupai dengan tempat *Linkomisin*, *klindamisisn* dan *kloramfenikol*
- Bakteriostatik
- Bakterisid dalam dosis tinggi

Spektrum antibiotika

- Kokus Gram Positif : *Strep. pyogenes*, *Strep. pneumoniae*, *Strep. Viridans*
- Batang Gram positif : *Cl perfringens*, *C difteriae*, tidak aktif terhadap kuman Gram negatif

Eritromisin : efektif terhadap organisme yang sama seperti penisilin, Sebagai pengganti penisilin, aktif terhadap klamidia

-
- **Klaritromisin**
 - Mirip dengan eritromisin, lebih efektif terhadap *Haemophilus influenza*
 - Aktif terhadap bakteri patogen intraseluler (klamidia, legionella).

Azitromisin (gol Azalid)

- aktif terhadap Gram negatif : *H influenzae*, *Moraxella*, *Catarrhalis*
- Lebih disukai untuk uretritis
- Berkurangnya gangguan saluran cerna
- Aktivitas *Mycobacterium avium intracellulare*, tidak terbukti efektif secara klinik, kecuali pasien AIDS dengan infeksi yang luas.

Resistensi

- Menurunnya permeabilitas dinding sel kuman
- (ketidak mampuan organisme utk mengambil antibiotika)
- Berubahnya reseptor obat pada ribosom kuman
(menurunnya afinitas ab terhadap sub unit 50S ribosom yg disebabkan metilasi adenin dari 23S ribosom RNA bakteri)
- Adanya hub eritromisin esterase dgn plasmid
- Hidrolisis obat oleh esteraceae yang dihasilkan kuman tertentu
- Klaritromisin dan azitromisin resistensi silang
dengan ertromisin

.



Interaksi obat

Menghambat enzim sitokrom p 450

- Karbamazepin
- Siklosporin
- Fenitoin

Warfarin → kadar meningkat, kecuali : Azitromisin

- Terfenadin
- teofilin

Penggunaan Klinik

- *Streptomyces pyogenes*
infeksi sal. Pernafasan atas, bawah
- *Sterptococcus alfa hemolicus*
profilaksis
- *Staphylococcus aureus*
- *Diplococcus pneumoniae*
ISPA (otitis media paringitis)
- *Nesseria gonorrhoeae*
- *Entamoeba hystolitica*
- *Haemophyllus influenzae*

Farmakokinetik

- **Pemberian :**

dihancurkan oleh asam lambung tablet
enterik

diabsorbsi secara adekuat setelah pemberian
per oral

Klaritromisin dan Azitromisin stabil terhadap
asam lambung dan dapat diabsorbsi

makanan dapat mempengaruhi absorpsi
eritromisin dan azitromisin, tetapi mungkin
meningkatkan insidens tromboflebitis

Distribusi

- Distribusi baik ke seluruh tubuh, kecuali ke cairan serebospinalis
- Dapat berdifusi ke dalam cairan prostat dan mempunyai sifat akumulasi di makrofag.
- Inflamasi → penetrasi ke jar lebih baik
- Obat berkumpul di hati

- 
-
- Inflamasi → penetrasi ke jar >>
 - Juga pada klaritromisin, dan azitromisin absorpsi luas ke jaringan.
 - Kadar serum azitromisin rendah
 - Berkumpul di neutrofil, makrofag dan fibroblas

Metabolisme

- Eritromisin dimetabolisme secara ekstensif dan diketahui menghambat oksidasi sejumlah obat melalui interaksi sitokrom P450
- Klaritromisin dioksidasi menjadi derivat 14 -hidroksi yang mempunyai aktivitas antibakteri
- Mempengaruhi metabolisme :
teofilin, dan karbamazepin.

Azitromisin tidak mengalami metabolisme.

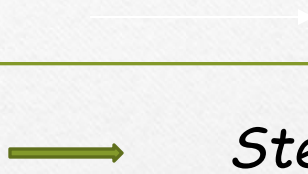
Ekskresi

- Eritromisin dan azitromisin diekskresikan dalam bentuk aktif dalam empedu, Klaritromisin dan metabolitnya dieliminasi oleh ginjal serta hati.
- Klaritromisin untuk pasien gangguan ginjal dosis disesuaikan.

Efek samping

- Reaksi alergi
demam
eosinofilia
eksantem
- Hepatitis kolestatik
eritromisin estolat
- Iritasi saluran cerna
 - Ketulian sementara
 - Dosis tinggi secara IV

Linkomisin dan klindamisin

- 
- A diagram consisting of a horizontal line with a white arrow pointing to the right, positioned above a green arrow pointing to the right. Below the green arrow is the text 'Sterotomyces lincolnensis'.
- Linkomisin  *Sterotomyces lincolnensis*
 - Klindamisin diperoleh dari turunan linkomisin yang mengalami klorinasi
Potensi antibiotik meningkat
Absorpsi menjadi lebih baik

Klindamisin

- Mekanisme kerja sama dengan eritromisin
- Untuk bakteri anaerob (*B fragilis*)
- Enterokokus Gram positif
- Mekanisme resistensi sama dengan eritromisin
- EFEK SAMPING yang serius adalah kolitis pseudomembranosa → pertumbuhan berlebih dari *Cl. Dificile* yang dapat mengelaborasi toksin nekrotik. diatasi dengan pemberian metronidasol dan vankomisin.

Spektrum antimikroba

- Kokus Gram positif aerob
Streptokokus
Staphylococcus aureus, S.epidermidis
- Basil Gram negatif
Bacteroides, fusabacterium
- Basil Gram positif anaerob yg tidak membentuk spora
Propionilbacterium, Eubacterium,
Actinomycets sp, Clostridia.

Farmakokinetika

- Linkomisin

Adsorpsi cepat, C_{max} 2-4 jam bertahan di atas MIC, selama 6-8 jam

Ekskresi melalui ginjal (4,9 - 30,3 %)., waktu paruh 5,4 jam

- Klindamisin

Absorpsi cepat, C_{max} 1 jam, waktu paruh 2,7 jam

distribusi baik ke berbagai jaringan dan tulang kecuali CSS dapat menembus sawar uri.

metabolisme N - dimetil klindamisin dan klindamisin sulfoksida selanjutnya dieksresi melalui urin dan empedu.

EFEK SAMPING

- Diare 2- 20 % (klindamisin)
- Kolitis pseudomembranosa : 0,01 - 10 %
- Demam, nyeri abdomen, diare, lendir pada tinja, diatasi dengan vankomisin 125 - 500 mg 4 x sehari ,7-10 hari
- kemerahan kulit 10 %

- Klindamisin

Dewasa infeksi serius : 150 - 300 mg setiap 6 jam

infeksi berat : 300 - 450 mg setiap 6 jam

Anak: infeksi serius ; 8 - 16 mg/kg /hari dalam 3-4 dosis terbagi

- Linkomisin

Dewasa infeksi serius : 500 mg 3 x sehari (tiap 8 jam)

infeksi berat : 500 mg 4 x sehari (tiap 6 jam)

Anak > 1 bulan

Infeksi serius : 30 mg/kg /hari dalam 3-4 dosis

Infeksi berat : 6 mg/kg /hari dalam 3-4 dosis

sekian



Golongan kuinolon



Golongan kuinolon

- Antimikroba dengan rumus kimia mirip asam nalikdiksat
- 1962 asam nalikdiksat digunakan untuk ISK

- Kuinolon baru

Spektrum antimikroba lebih luas

Profil farmakokinetika lebih baik dari AN

Lebih poten

Efektif pada pemberian oral

Penggolongan

- Kelas I
Asam nalikdisat : spektrum terbatas
cepat dimetabolisme
ISK non invasi E.S. timbul resistensi
- Kelas II
Sinoksasin, asam oksolinat : lebih aktif dari AN
E.S. dan resistensi jarang terjadi

- Kelas III(fluorokuinolon)

Ciprofloksasin, ofloksasin, pelfloksasin, strafloksasin, levofloksasin : spektrum lebih luas mencapai P aeruginosa, dan kokus gram positif.

E.S. dan resistensi jarang terjadi
indikasi lebih luas.

Kuinolon dan antiseptik sal kemih

- Fluorokuinolon
 - Ciprofloksasin
 - Enoksasin
 - Lomefloksasin
 - Norfloksasin
 - ofloksasin

-
- Kuinolon
 - Asam nalikdisat
 - Antiseptik sal kemih
 - Methenamin
 - nitrofurantoin

Fluorokuinolon

- Mekanismen kerja :
merusak sel dengan cara difusi pasif melalui kanal protein terisi air (porins) pada membran luar bakteri.

Secara intraseluler, secara unik replikasi DNA bakteri dengan mengganggu kerja DNA girase

(topoisomerase II) selama pertumbuhan dan reproduksi bakteri.

-
- Absorpsi, 35-70% norfloksasin oral yang diabsorpsi yang lain 70-90 %
 - Distribusi luas, C_{max} 1-1,5 jam dalam darah, C_{max} 2-3 jam dalam jaringan
 - Kadar Fluorokuinolon dalam prostat, ginjal, dan empedu lebih tinggi dibandingkan dalam darah.
-
- Efek PAE(post antibiotik Effect)
contoh : Ofloksasin : 1- 2 x sehari → PAE
4-8 jam dalam urin

EFEK SAMPING

- SALURAN CERNA (2,1 - 3 %)
mulai diare dan anoreksia
- SUSUNAN SARAF PUSAT (0,4 - 1,2 %)
sakit kepala, vertigo, dan pusing
(penghambat reseptor GABA)
- DOSIS TINGGI menimbulkan lesi pada persendian
(hewan percobaan)
- KULIT (0,4 - 0,7 %)
pruritus, rash, dan Rx Anafilaktik
- LAIN-LAIN : hati, sistem kardiovaskuler, darah renal.

PENGUNAAN KLINIK

1. In feksi saluran kemih (ISK)
2. Uretritis post gonokokal
3. Demam tifoid
4. Osteomyelitis



POSOLOGI

- ISK akut tanpa komplikasi
norfloksasin 400 mg 2 x sehari selama 3 hari cure rate 90%
ciprofloksasin 100 mg x sehari selama 3 hari
- ISK dengan komplikasi
cure rate 80% sebanding dengan cotrimoksazol
Ciprofloksasin 250 mg 2 x sehari selama 3 hari
- Osteomyelitis
Ciprofloksasin : 750 mg /hari 2x
pefloksasin 400 mg / hari 2 x

Interaksi obat

-
- teofilin $\longrightarrow$ c teofilin naik
 - Logam polivalent : Al, Mg, Ca dan makanan menurunkan absorpsi kuinolon
menurunkan up take kuinolon oleh sel bakteri $\longrightarrow$ resisten

Kontra Indikasi

- Penderita yang hipersensitif terhadap golongan ini
- Wanita hamil dan menyusui
- Anak-anak dan remaja yang sedang tumbuh (< 16 tahun)

Reaksi yang tidak diinginkan

- Sistem saraf pusat :
mual, sakit kepala dan rasa pusing atau kepala terasa ringan, penderita epilepsi harus berhati-hari dengan pemberian obat ini
- Nefrotoksisitas
kristauria pada penderita dengan dosis tinggi (3-4 kali normal)
- Fototoksisitas
Menghindari sinar mata hari (sun block)

Antiseptik sal kemih

- Infeksi saluran kemih dapat diobati dengan sal kemih; methenamin dan nitrofurantoin
- Obat ini tidak mencapai kadar antibakteri dalam sirkulasi, tetapi karena pekat dalam urin, maka mikroorganisme pada tempat itu dapat dihilangkan secara efektif.

Methenamin

- Methenamin pada pH 5 atau <<, terurai formaldehid yang toksik untuk bakteri
- Tidak diberikan pada pasien yang menggunakan kateter
- Pada bakteri yang menyebabkan basis resisten
- Diberikan peroral
- Efek samping : gangguan pada saluran cerna

Nitrofurantoin

- Lebih jarang digunakan —> Toksis, spektrum antimikrobanya sempit
- Bakteri mereduksi obat ini menjadi obat dalam bentuk aktif, menghambat berbagai enzim dan merusak DNA.
- Bakteriostatik
- Absorpsi lengkap setelah pemberian oral

-
- Efek samping :
 - Gangguan sal cerna
 - Pneumonitis akut
 - Neurologi (sakit kepala, nistagmus)
 - Anemia hemolitik, (kontraindikasi pada os defisiensi G-6-PD neonatus, dan wanita hamil.

-

sekian