

## PERKEMBANGAN TERAPI ANTIBIOTIKA

Oleh : Elly Sobariah \*)

### PENDAHULUAN.

Penyakit-penyakit infeksi hingga saat ini masih menduduki ranking ter atas dalam daftar jenis penyakit di Indonesia. Oleh karena itu pemakaian obat-obatan anti-infeksi, antara lain Antibiotika, adalah yang terbesar dibandingkan dengan obat-obatan dari golongan lain.

Dari tahun ketahun, obat-obat Antibiotika terus bertambah dan masih juga dikembangkan. Rupanya para ahli menginginkan suatu obat (Antibiotika) yang, dapat dikatakan, ideal dimana spektrumnya menjadi lebih luas, kerja yang lebih mantap sehingga dapat menurunkan tingkat resistensi atau memperkecil efek samping dan memperpanjang waktu kadaluarsa, juga tahan terhadap enzim kontra antibiotika misalnya penisilinase atau sefalosporinase.

Obat-obat Antibiotika yang lebih baru, pada umumnya, lebih unggul dibandingkan dengan obat-obat Antibiotika terdahulu terutama jika terjadi peningkatan resistensi. Tetapi untuk beberapa kasus penyakit infeksi tertentu, justru obat Antibiotika yang lama yang lebih ampuh.

### MEKANISME KERJA ANTIBIOTIKA.

Mekanisme kerja Antibiotika terdiri atas beberapa cara :

1. Menghambat sintesa dinding sel mikroba, antara lain : penisilin, sefalosporin, basitrasin, bankomisin dan sikloserin.  
Dinding sel bakteri dibentuk oleh rantai glikopeptide yang paralel. Rantai itu sendiri terdiri dari gula amino yang berkaitan dengan gugus peptide. Langkah yang terpenting dalam sintesa dinding sel adalah terjadinya ikatan silang dari rantai-rantai peptide (pentapeptide) yang dibentuk dari glisin (reaksi ini dibantu oleh enzim transpeptidase). Penisilin dan sefalosporin bekerja dengan cara menghambat kerja enzim transpeptidase, berarti menghambat ikatan silang dari glikopeptide. Akibatnya perluasan dinding sel akan dihambat.

\*) Dra. Apotheker Lafipol

2. Mengganggu keutuhan membran sel mikroba, antara lain polimiksin dan polien. Polimiksin sebagai senyawa ammonium kwarterner, dapat merusak membran sel setelah bereaksi dengan fosfat pada fosfolipid membran sel mikroba. Sedangkan Polien bekerja dengan cara bereaksi dengan gugus sterol yang terdapat pada membran sel fungus, akibatnya akan mempengaruhi permeabilitas selektif membran sel tersebut. Kerusakan membran sel akan menyebabkan bocor dan keluarnya berbagai komponen penting dari dalam sel mikroba (protein, asam nukleat, nukleotide dan lain-lain).

3. Menghambat sintesa protein sel mikroba, antara lain : golongan aminoglikosid, makrolid, tetrasiklin dan chloramphenicol. Sintesa protein terjadi di ribosome, bekerja sama dengan messenger RNA (mRNA) dan transfer RNA (tRNA). Pada bakteri, ribosome terdiri atas 2 subunit, yang berdasarkan konstanta sedimentasi dinyatakan sebagai ribosome 30s dan 50s. Untuk berfungsi pada sintesa protein, kedua komponen ini akan bersatu pada pangkal rantai mRNA menjadi 70s.

Penghambatan sintesa protein terjadi dengan cara :

- a. Mengikatkan diri pada ribosome 30s, akibatnya akan terbentuk protein yang abnormal dan non-fungsional pada sel mikroba.
  - b. Mengikatkan diri pada ribosome 50s dan menghambat translokasi gugus tRNA-peptide, akibatnya rantai polipeptide tidak akan diperpanjang.
4. Menghambat sintesa asam nukleat sel mikroba, antara lain rifampisin. Rifampisin akan mengikatkan diri pada enzim polimerase-RNA sehingga menghambat sintesa RNA dari DNA oleh enzim tersebut.

### GOLONGAN PENISILIN.

Kelompok penisilin ini masih tetap vital, terutama di negara-negara tropis dimana organisme Staphylococci penghasil enzim penisilinase masih sedikit ditemukan dibanding dengan tempat-tempat lain. Penisilin merupakan asam organik, terdiri dari 1 inti siklik (cincin tiazolidin dan cincin beta-laktam) dengan 1 rantai samping yang merupakan gugus amino bebas yang dapat mengikat berbagai jenis radikal, sehingga akan diperoleh berbagai jenis penisilin. Beberapa jenis penisilin akan hilang aktifitasnya bila dipenga-

ruhi oleh enzim betalaktamase (dalam hal ini penisilinase). Enzim ini akan memecah cincin beta-laktam.

Penisilin akan mengganggu sintesa dinding sel bakteri dengan cara menghambat kerja enzim transpeptidase, yang berarti menghambat pembentukan rantai glikopeptide.

Pada umumnya, penisilin digunakan untuk mengobati infeksi yang disebabkan oleh bakteri gram positif kecuali beberapa penisilin sintetik yang juga efektif terhadap bakteri gram negatif. Kelompok ini merupakan obat-obat utama untuk berbagai jenis infeksi serius, misalnya: meningitis, pneumonia, endokarditis dan sifilis.

Ekskresi penisilin pada umumnya melalui ginjal dimana proses ini dapat dihambat oleh probenesid sehingga waktu paruhnya menjadi lebih panjang. Efek samping yang paling penting adalah reaksi anafilaksis. Oleh karena itu pemakaian penisilin tetap harus dihindarkan pada penderita tertentu yang memiliki riwayat alergi terhadap obat ini.

Ampisilin, stabil dalam asam dan efektif pada pemakaian oral. Akan dihidrolisa dan menjadi tidak aktif oleh beta-laktamase. Walaupun demikian obat ini mempunyai spektrum kerja yang luas dan aktif terhadap bakteri gram positif dan negatif seperti *H. influenzae* dan *E. coli*, kecuali untuk *Pseudomonas aeruginosa*.

Ampisilin dan turunan-turunannya, antara lain : amoxyllin, pivampicillin, bekampicillin dan talampicillin akan diabsorpsi dengan baik. Efek samping yang paling sering ditemukan adalah gangguan kulit dan diare. Amoxillin adalah turunan hidroksi dari ampisilin yang diserap secara utuh dan lebih potensial dari ampisilin. Senyawa ini juga diserap lebih baik dan lebih sedikit menimbulkan diare.

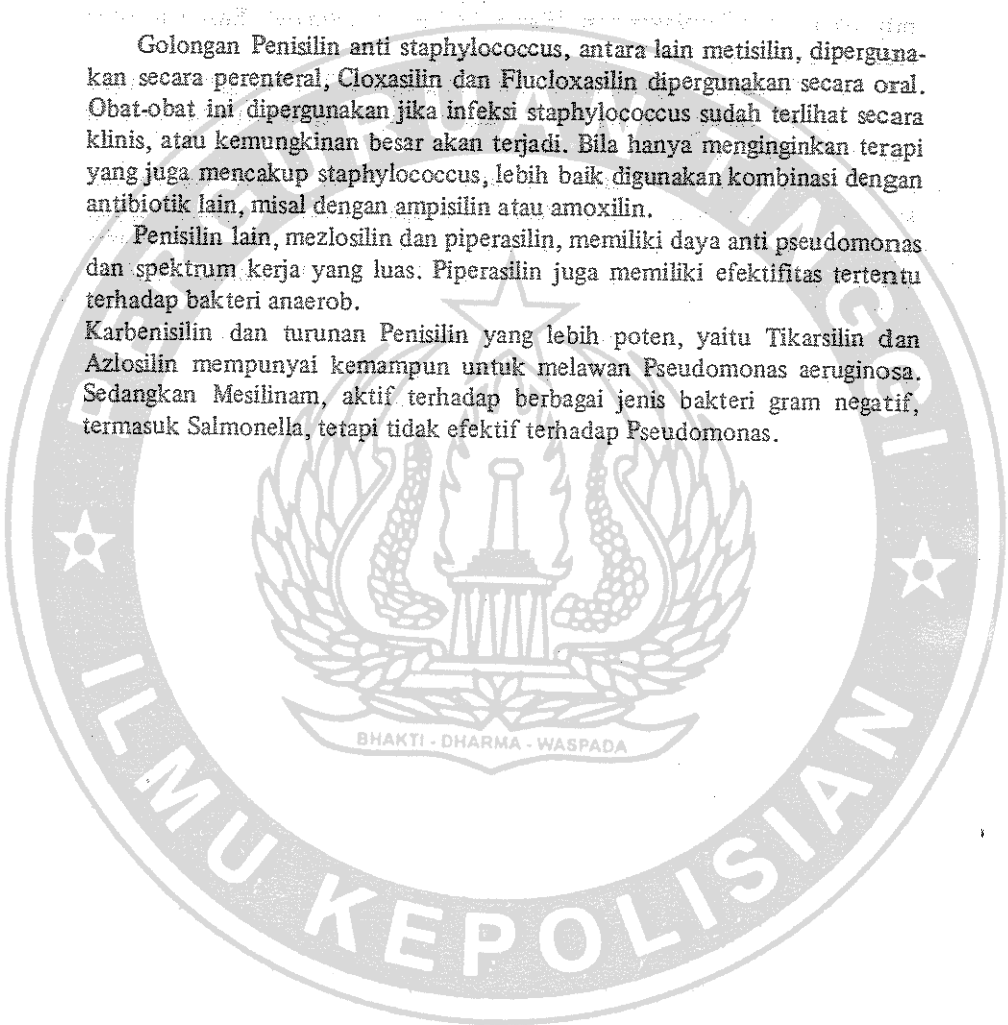
Amoxillin sangat baik dikombinasi dengan asam klovulanat, suatu bahan yang melumpuhkan enzim penisilinase sehingga akan memperluas spektrum kerja amoxillin terhadap staphylococci dan beberapa bakteri gram negatif yang biasanya resisten terhadap ampisilin. Obat ini dan turunan-turunannya dipergunakan secara luas pada infeksi saluran nafas atas maupun bawah serta infeksi saluran kemih.

Dicloxacin dan Oxacilin, merupakan penisilin semi sintetik, tidak stabil dalam asam, tetapi resisten terhadap hidrolisa oleh beta-laktamase. Spektrum kerjanya juga sempit, tetapi efektif terhadap *Staphylococcus aureus*.

Golongan Penisilin anti staphylococcus, antara lain metisilin, dipergunakan secara perenteral, Cloxasilin dan Flucloksasilin dipergunakan secara oral. Obat-obat ini dipergunakan jika infeksi staphylococcus sudah terlihat secara klinis, atau kemungkinan besar akan terjadi. Bila hanya menginginkan terapi yang juga mencakup staphylococcus, lebih baik digunakan kombinasi dengan antibiotik lain, misal dengan ampisilin atau amoxilin.

Penisilin lain, mezlosilin dan piperasilin, memiliki daya anti pseudomonas dan spektrum kerja yang luas. Piperasilin juga memiliki efektifitas tertentu terhadap bakteri anaerob.

Karbenisilin dan turunan Penisilin yang lebih poten, yaitu Tikarsilin dan Azlosilin mempunyai kemampuan untuk melawan Pseudomonas aeruginosa. Sedangkan Mesilinam, aktif terhadap berbagai jenis bakteri gram negatif, termasuk Salmonella, tetapi tidak efektif terhadap Pseudomonas.



Daftar beberapa jenis Penisilin dengan stabilitas keasamannya, daya tahan terhadap betalaktamase dan spektrum bakterinya.

No.	Kelompok	Nama Obat	Stabilitas dalam asam	Absorpsi per-oral	Daya tahan terhadap beta-laktamase	Efektif terhadap bakteri	Spektrum
1.	Penisilin	Penisilin 6	tidak begitu stabil.	tidak baik	Tidak ada	Staph. aureus	Sempit
		Penisilin V	stabil	sangat baik	—	—	sempit
2.	Penisilin lain	Ampisilin	agak stabil	cukup baik	—	H. influenza E. coli	luas
		Amoxicillin	sangat baik	sangat baik	—	Staphilococcus dan bakteri gram negatif yang resisten terhadap Ampisilin	luas
3.	Carbenisilin	Carbenisilin	tidak begitu baik	tidak baik	—	Pseudomonas aeruginosa	luas
		Ticarsilin	—	—	—	—	luas
		Mezlosilin	tidak begitu baik	tidak baik	—	—	luas
		Pipericillin	tidak begitu baik	—	—	Pseudomonas	luas
4.	Semi sintetik	Methicillin	tidak stabil	tidak diberikan per-oral	ada	Staphylococcus	sempit
		Oxacillin	stabil	—	—	—	sempit
		Cloxacillin	—	—	—	Staphylococcus	sempit
		Flucloxacillin	—	baik	—	—	sempit
		Dicloxacillin	sangat stabil	absorpsi sangat baik	—	—	sempit
		Naphcillin	stabil	—	—	—	sempit

### GOLONGAN TETRASIKLIN.

Seperti halnya Sulfonamid, pemakaian golongan Tetrasiklin kini menurun, terutama sejak diperkenalkannya Ampisilin dan Kotrimoksazol yang lebih ampuh dengan efek sampingan lebih rendah. Namun demikian pemakaiannya diseluruh dunia masih cukup luas dan dalam hal tertentu masih sangat penting, terutama bagi negara-negara tropis mengingat harganya yang relatif murah.

Tetrasiklin akan berikatan dengan mRNA dan subunit ribosome 30s, sehingga menghambat pengikatan aminoacyl transfer RNA (tRNA) pada acceptor site di ribosome RNA dan menghambat sintesa protein.

Indikasi meliputi akne, sinusitis, bronchitis akut dan kambuhnya bronchitis kronis. Ada beberapa jenis infeksi, dimana tetrasiklin masih merupakan pilihan utama, misalnya bruselosis, pneumonia mikoplasma dan infeksi klamidia.

Pemberian dengan Kalsium akan menyebabkan pewarnaan pada gigi dan tulang yang sedang dalam pertumbuhan. Oleh karena itu pemakaian pada anak-anak berumur 12 tahun kebawah sebaiknya dihindari. Aktifitas Tetrasiklin akan sangat berkurang bila digunakan bersamaan dengan antasida, susu, besi atau produk yang mengandung metal lainnya, yang akan mengikatnya didalam lambung, akibatnya akan terjadi fotosensitifitas, rash dan gangguan ginjal. Kecuali doksisisiklin dan minosiklin, turunan Tetrasiklin hendaknya jangan digunakan bila terdapat kegagalan ginjal.

### GOLONGAN SEPALOSPORIN.

Kelompok ini bekerja dengan cara mengganggu sintesa dinding sel seperti halnya penisilin, juga mempunyai cincin beta-laktam yang identik dengan penisilin dimana cincin beta-laktam ini dapat dipecah oleh enzim sepalosporinase menjadi suatu bentuk yang in-aktif.

Senyawa golongan ini sudah ada sejak tahun 1948, tetapi selalu lahir turunan-turunan baru yang cukup potensial. Beberapa diantaranya digunakan sebagai pilihan pertama pada pengobatan sepsis gram negatif berat. Sepalosporin efektif terhadap gram negatif, antara lain: E. coli, Klebsiella dan beberapa Proteus. Efek samping yang paling menonjol adalah hipersensitifitas. Kirakira 5 - 20 % penderita yang alergi terhadap penisilin, juga akan memperlihatkan reaksi alergi terhadap sepalosporin. Ekskresi melalui, ginjal dan

seperti halnya penisilin, ekskresi akan diperlambat dengan adanya probene-sid.

Secara historis, golongan sepalosporin dikelompokkan atas beberapa generasi.

Generasi pertama: Pada kelompok ini terdapat turunan-turunan yang di pergunakan peroral disamping turunan yang parenteral. Dari kelompok ini yang masih digunakan antara lain Sefaleksim dan Sefaklor yang bermanfaat pada infeksi pemapasan, infeksi saluran kemih dan infeksi jaringan lunak.

Generasi kedua : Relatif lebih tahan terhadap enzim sepalosporinase. Yang banyak digunakan adalah Sefuroksim yang efektif terhadap Staphylococci dan bakteri gram negatif lainnya termasuk H. influenzae dan N. gonorrhoea yang sudah resisten terhadap penisilin.

Generasi ketiga : Belum lama diperkenalkan, sehingga peranan klinisnya yang tepat masih harus ditentukan dengan lebih cermat.

Tabel golongan Sepalosporin

Generasi pertama	Generasi kedua	Generasi ketiga
@ Sefaleksim	@ Sefuroksim	@ Sefotaksim
@ Sefradin	@ Sefamandol	@ Laktamosep
@ Sefaklor	@ Sefoksitin	@ Sefsulodin
@ Sefadroksil		@ Seftizoksim
Sefalotin		@ Seftazidim
Sefaloridin		
Sefazolin		

@ aktif secara oral, semua turunan lainnya hanya dapat digunakan secara parenteral.

### GOLONGAN AMINOGLIKOSID.

Aminoglikosid merupakan senyawa yang mengandung gugus amino yang dihubungkan dengan ikatan glikosidik, yang bersifat basa kuat dan sangat polar sehingga mudah larut dalam air. Obat-obat golongan ini terutama ampuh terhadap bakteri gram negatif, antara lain: *E. coli*, *Klebsiella*, *Enterobakter*, *Serratia*, *Pseudomonas* dan *Proteus*. Sedangkan terhadap bakteri gram positif, terutama *Streptococci* kurang dapat diandalkan. Oleh karena itu pada pengobatan infeksi serius, sering dikombinasi dengan suatu penisilin. Kombinasi Ampisilin dan Gentamisin merupakan favorit baru bagi sejumlah dokter, disamping kombinasi lama yang dikenal sebagai Penstrep.

Senyawa-senyawa Aminoglikosid umumnya tidak diserap oleh lambung, oleh karena itu digunakan secara parenteral. Resistensi terhadap Aminoglikosid terjadi dengan perantaraan enzim dimana gugus acetyl, adenyl dan fosfat akan menggantikan gugus amino dan hidroksi yang terdapat pada aminoglikosid.

Senyawa-senyawa Aminoglikosid harus digunakan dengan hati-hati, karena jarak antara dosis efektif dan dosis toksis relatif sempit. Masalah utama yang dihadapi adalah autotoksitas dan nefrotoksitas yang akan meningkat pada usia lanjut, pada gangguan ginjal dan penderita yang sedang menggunakan obat-obat golongan diuretika.

Turunan Aminoglikosid sedapat mungkin dihindari pemakaiannya pada kehamilan dan miostenia gravis.

Beberapa turunan aminoglikosida antara lain :

Amikasin, memiliki aktifitas terhadap banyak bakteri gram negatif yang dapat melumpuhkan gentamisin.

Tobramisin, lebih aktif terhadap pseudomonas dibandingkan dengan gentamisin dan efek nefrotoksitasnya lebih kecil.

### GOLONGAN CHLORAMPHENICOL .

Kloramfenikol merupakan pilihan utama untuk tifoid, meningitis dan epiglottitis karena *H. influenza*.

Kloramfenikol akan berikatan dengan subunit ribosome 50s dan menghambat



sintesa protein dengan cara menghambat kerja enzim peptidyl transferase sehingga perpindahan ribosome dan perpanjangan rantai peptide dihentikan. Kloramfenikol diabsorpsi dengan baik dan mampu menembus keberbagai bagian tubuh. Efek samping berupa depresi sumsum tulang yang fatal, kasus ini sangat jarang terjadi. Oleh karena harganya murah, tersedia di mana-mana dan relatif aman, maka kloramfenikol digunakan secara luas untuk berbagai penyakit infeksi di daerah tropis.

### GOLONGAN MAKROLID.

Golongan Makrolid mempunyai cincin lakton yang besar, antara 12 — 16 atom. Cincin lakton tersebut disubstitusi dengan satu atau lebih gugus gula yang penting untuk aktifitasnya.

Erythromycin, akan berikatan dengan subunit ribosome 50s dan mencegah perpanjangan rantai peptide dalam sintesa protein. Erythromycin juga akan menghambat ikatan kloramfenikol dengan 50s subunit, tetapi sebaliknya, kloramfenikol tidak menghambat ikatan erythromycin. Mempunyai spektrum kerja yang mirip dengan benzyl penisilin, efektif terhadap gram positif dan gram negatif dan biasanya digunakan sebagai pengganti benzyl penisilin pada penderita yang alergi terhadap penisilin. Kelebihannya adalah mampu melawan beberapa jenis bakteri yang resisten terhadap penisilin, misal Staphylococci, juga aktif terhadap mikoplasma dan klamidia.

Lincomisin dan Clindamisin, kedua obat tersebut mempunyai spektrum kerja yang mirip dengan penisilin tetapi juga aktif terhadap beberapa Staphylococci yang resisten terhadap penisilin serta bakteri anaerob. Obat-obat ini bekerja dengan cara mengikat subunit ribosome 50s untuk menghambat pengikatan asam amino dan aminoacyl tRNA terhadap subunit ini.

Clindamisin lebih aktif dan diserap lebih baik serta digunakan lebih luas dari Lincomisin. Efek samping yang ditimbulkan berupa kolitis pseudo-membran, sehingga penggunaannya dibatasi.

Rifamisin, bekerja dengan cara mengikat RNA-polimerase bakteri dan menghambat sintesa RNA. Efektif terhadap bakteri gram positif dan penisilinase.

Bacitrasin, bekerja dengan mengganggu sintesa dinding sel bakteri dengan cara menghambat proses defosforilasi dari lipid pyrofosfat menjadi lipid fosfat. Obat ini efektif terhadap baketeri gram positif.

Tyrothocin, akan meningkatkan permeabilitas plasma membran bakteri. Efektif terhadap organisme gram positif dan gram negatif. Banyak digunakan

untuk infeksi-infeksi mulut, tenggorokan dan kulit, terutama bila ada *Streptococcus pyogenes*.

Polymixin B, obat ini akan berikatan pada plasma-membran dan menyebabkan kerusakan molekul-molekul yang kecil seperti fosfat dan nukleotid pada sel bagian dalam. Efektif terhadap bakteri gram negatif seperti *Klebsiella*, *E. coli*, *Pseudomonas*. Penggunaan secara topikal.

### PENUTUP.

Banyak jenis Antibiotika menimbulkan efek sampingan, baik berupa gangguan dermatologis maupun gangguan saluran pencernaan. Antibiotika berspektrum luas dapat menyebabkan timbulnya candida secara berlebihan, dengan gejala diare, vulvo-vaginitis atau sariawan.

Pada awal pemberian suatu Antibiotika, seringkali bermanfaat untuk memberikan dosis pemuat (loading dose) yang biasanya dua kali dosis lazim, untuk segera mencapai kadar yang efektif didalam darah. Pemakaian oral, biasanya merupakan pilihan yang terbaik, namun untuk jenis infeksi tertentu atau untuk jenis antibiotika tertentu, diperlukan pemakaian parenteral. Peraturan frekwensi pemakaian sangat penting bila diperlukan suatu kadar tertentu yang terjaga dalam darah (maintenance dose). Hal ini merupakan kepatuhan penderita, terutama bagi penderita rawat jalan.

### DAFTAR PUSTAKA.

1. Allen. J. Brands, DSc, FCP; Antibiotic Treatment of Wound, United States Public Health Service.
2. Martindale's, The Extra Pharmacopoeia, 27 ed, The Pharmaceutical Press, London, 1978.
3. Pharos Bulletin, vol I, PT Pharos Indonesia, Jakarta, 1986.
4. Sulistia Gan, Farmakologi dan Terapi, ed 2, Bagian Farmakologi FKUI, Jakarta, 1980