

ANTIBIOTIK PENGHAMBAT SINTESIS DINDING SEL MIKROBA

MODUL FARMAKOTERAPI GSM 6513



UNIVERSITAS TRISAKTI

DRG. SHEILA SOESANTO, MKG

**DEPARTEMEN BIOLOGI ORAL SUBDIVISI FARMAKOLOGI
FAKULTAS KEDOKTERAN GIGI
UNIVERSITAS TRISAKTI**

2024

Perbedaan dinding sel bakteri Gram positif dan Gram negatif

Dinding sel bakteri Gram (+) terbentuk atas beberapa lapis peptidoglikan yang tebal. Peptidoglikan ini terdiri atas asam amino NAM (N-asetil muramic acid) dan NAG (n-asetil glukosamin) yang membentuk rantai (glikan). Antar peptidoglikan diikat dengan rantai peptida yang dihasilkan oleh enzim transpeptidase. Rantai ini disebut *crosslinking* yang membuat dinding sel bakteri kuat dan stabil. Peptidoglikan ini melindungi membran plasma (lipid *bilayer*) yang berada dibawahnya. Lapisan peptidoglikan dihubungkan oleh *lipoteichoic acid* dengan membran plasma.

Dinding sel bakteri Gram (-) lebih kompleks daripada dinding sel bakteri Gram positif. Dinding sel bakteri Gram (-) terdiri dua lapis membran plasma lipid bilayer. Di antara kedua membran plasma itu terdapat lapisan tipis peptidoglikan. Molekul hidrofilik berdifusi menuju membran plasma melalui porin, yaitu protein yang berfungsi sebagai kanal. Di bagian atas membran plasma terdapat lipopolisakarida (LPS) yaitu endotoksin yang hanya dimiliki bakteri Gram (-).

Air masuk ke dalam sel bakteri secara osmosis sehingga menimbulkan tekanan pada dinding sel bakteri. Peptidoglikan berfungsi menahan tekanan melalui strukturnya yang kuat untuk menopang membran sel. Bila peptidoglikan gagal menopang, maka sel bakteri pecah dan bakteri mati.

Penggolongan Antibiotik

Antibiotik dibagi menjadi 5 golongan sebagai berikut :

1. Golongan penghancur membran plasma
2. Golongan penghambat sintesis protein
3. Golongan penghambat jalur metabolik
4. Golongan penghambat sintesis asam nukleat
5. Golongan penghambat sintesis dinding sel:
 - a. Antibiotik betalaktam (β -laktam)
 - b. Antibiotik lainnya

Antibiotik Betalaktam

Antibiotik betalaktam terbagi menjadi 4 kelas, yaitu penisilin, sefalosporin, karbapenem, dan monobaktam. Ciri khas dari golongan ini yaitu memiliki cincin beta laktam.

1. Penisilin

Penisilin merupakan antibiotik pertama yang ditemukan pada tahun 1928 oleh Alexander Flemming. Penisilin berasal dari fermentasi jamur *Penicillium notatum* dan *Penicillium chrysogenum*. Cara kerja penisilin adalah menghambat reaksi transpeptidase pada tahap akhir pembentukan *crosslink* sehingga tidak terbentuk *crosslink* yang membuat dinding sel bakteri runtuh dan bakteri mati. Dalam hal ini penisilin bersifat bakterisidal.

Obat golongan penisilin sering mengalami resistensi. Resistensi memiliki arti bakteri memiliki kemampuan untuk melawan obat yang bersifat bakterisid. Ada 4 mekanisme resistensi terhadap penisilin, yaitu :

- a. Terjadi pemutusan cincin betalaktam oleh enzim betalaktamase (penisilinase) yang dihasilkan oleh bakteri seperti *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae*, *Escherichia coli*, dan *Pseudomonas aeruginosa* melalui pertukaran plasmid antar bakteri. Akibatnya, penisilin menjadi tidak efektif terhadap bakteri (bakteri resisten). Mekanisme ini merupakan mekanisme resistensi yang paling sering terjadi.
- b. Bakteri mengubah morfologi atau memodifikasi *Penicillin Binding Protein* (PBP) sehingga antibiotik tidak dapat berikatan, afinitasnya rendah terhadap antibiotik meskipun tetap dapat berikatan dengan antibiotik betalaktam asalkan dalam konsentrasi yang sangat tinggi. Bakteri yang resisten terhadap penisilin adalah *Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus* (MRSA). Melalui perubahan morfologi ini, penisilin tidak dapat menimbulkan efek terhadap bakteri (bakteri resisten).
- c. Terjadi perubahan porin pada bakteri Gram (-). Porin adalah protein yang berbentuk kanal tempat masuknya molekul dan antibiotik saat menembus membran plasma (bersifat hidrofilik). Jumlah porin menjadi sedikit sehingga antibiotik yang masuk ke dalam bakteri berkurang. Permeabilitas porin juga berkurang sehingga antibiotik sulit masuk ke dalam bakteri antibiotik.
- d. Terjadi *efflux pump* antibiotik pada bakteri Gram (-). Antibiotik yang sudah masuk ke dalam bakteri ditransportasi keluar oleh

protein di sitoplasma dan peri plasma sehingga antibiotik di dalam sel bakteri sedikit jumlahnya.

Spektrum antibakteri golongan penisilin ditentukan oleh kemampuan obat menembus peptidoglikan pada dinding sel bakteri untuk mencapai *Penicillin Binding Protein* (PBP). Dinding sel bakteri Gram (+) lebih mudah ditembus oleh penisilin, sedangkan dinding sel bakteri Gram (-) lebih kompleks sehingga sulit ditembus penisilin yang larut dalam air. Penisilin masuk ke dinding sel bakteri lewat porin.

Secara farmakokinetik, distribusi penisilin ke seluruh tubuh baik, penetrasi ke sawar uri baik dan tidak bersifat teratogenik. Namun, penetrasi penisilin ke tulang dan sawar darah otak penetrasi tidak baik. Hanya saja saat meningitis penisilin G cepat mencapai kadar terapi dalam cairan serebrospinal. Ekskresi penisilin terjadi secara utuh lewat ginjal dan tidak mengalami metabolisme dalam tubuh. Penisilin ditambahkan probenesid dapat menghambat ekskresi. Sedangkan, kombinasi penisilin G dan benzatin serta kombinasi penisilin G dan prokain akan memperlambat absorpsi. Efek samping dari penggunaan penisilin adalah terjadi alergi silang antara antibiotik beta laktam, hipersensitivitas, kejang, efek antiplatelet dalam dosis besar, anemia, trombositopenia, hipoprotrombinemia, dan kolitis pseudomembranosa (*Clostridium difficile*). Interaksi penisilin dengan tetrasiklin yang merupakan antibiotik bakteriostatik dapat bersifat antagonistik dan interaksi penisilin dengan kontrasepsi oral dapat menurunkan efektivitas obat kontrasepsi oral.

Penisilin dapat diklasifikasikan menjadi penisilin alam, amino penisilin, penisilin antistafilokokus, dan penisilin antipseudomonas.

- a. Penisilin alam terdiri atas penisilin G dan penisilin V. Penisilin G diberikan secara parenteral (intravena dan intramuskular) karena mudah dirusak asam lambung. Penisilin G digunakan untuk streptokokus, neurosifilis, dan endokarditis. Penisilin V diberikan melalui oral, saat perut kosong, 1 jam sebelum makan atau 2-3 jam setelah makan untuk meminimalisasi ikatan dengan protein pada makanan agar obat tidak dihancurkan oleh asam lambung. Penisilin V diberikan pada faringitis (streptokokus). Kesamaan keduanya adalah diberikan untuk infeksi oleh bakteri Gram (+) dan rentan pada enzim betalaktamase.

- b. Amino penisilin merupakan semisintetik penisilin yang memiliki spektrum luas dan tidak tahan enzim betalaktamase, maka sering dikombinasikan dengan penghambat betalaktamase. Amino penisilin terdiri atas ampisilin dan amoksisilin. Ampisilin diberikan secara parenteral, melalui oral, dan absorpsinya terganggu oleh makanan. Amoksisilin memiliki bioavailabilitas tertinggi yaitu 80% dan absorpsi tidak terganggu makanan atau suasana asam. Indikasi pemakaian amino penisilin adalah untuk infeksi telinga, hidung, tenggorokan, saluran nafas bawah, untuk mencegah endokarditis (profilaksis pada pasien gigi dengan resiko tinggi, infeksi bakteri Gram (+), dan infeksi beberapa Gram (-), contohnya *H. influenzae*.
- c. Penisilin antistafilokokus strukturnya terlindung (resisten) dari enzim betalaktamase. Indikasi pemakaian golongan ini adalah saat infeksi stafilokokus dan infeksi saluran nafas, kulit, sendi, tulang, meningitis, septikemia, dan endokarditis. Penisilin antistafilokokus terdiri atas metisilin, oksasilin, dikloksasilin, dan nafsilin. Hanya dikloksasilin yang pemberiannya per oral. MRSA (*Methicillin Resistant Staphylococcus aureus*) adalah bakteri *S. aureus* yang resisten terhadap semua penisilin dan sefalosporin. MRSA dapat diobati dengan vankomisin, kotrimoksazol (gabungan trimetoprim dan sulfametoksazol), dan linezolid dengan efek samping tromboflebitis, serta nyeri, dan inflamasi pada pemberian parenteral. Oleh karena itu, metisilin tidak lagi digunakan karena menyebabkan nefritis.
- d. Penisilin antipseudomonas disebut juga penisilin dengan spektrum diperluas karena dapat menembus membran luar bakteri Gram (-) (*Pseudomonas* dan *Enterobacter*). Penisilin antipseudomonas adalah obat pilihan terakhir untuk infeksi bakteri Gram (-) di saluran nafas, jaringan lunak, tulang, sendi, saluran kemih, serta sering dikombinasikan dengan aminoglikosida, karena menyebabkan efek sinergisme pada pasien neutropenia. Penisilin antipseudomonas terdiri atas karbenisilin, tikarsilin, mezlosilin, azlosilin, dan piperasilin. Karbenisilin diberikan secara oral untuk infeksi saluran kemih dan prostat.

2. Penghambat betalaktamase (betalaktamase inhibitor)

Golongan ini terdiri atas asam klavulanat, sulbaktam, dan tazobaktam. Penghambat betalaktamase tidak punya sifat antibakteri, tapi dapat menghambat kuat sebagian besar enzim betalaktamase. Penghambat betalaktamase juga digunakan dalam bentuk kombinasi dengan derivat penisilin karena melindungi penisilin dari aktivitas enzim betalaktamase. Kombinasi ini dijual dalam bentuk sediaan tetap, seperti koamoksiklav (amoksisilin atau tikarsilin dengan asam klavulanat), sultamisin (ampisilin dengan sulbaktam), dan tazosin (piperasilin dengan tazobaktam). Penghambat betalaktamase tidak mampu menghambat enzim betalaktamase dari *Pseudomonas*, *Enterobacter*, *Citrobacter*, dan *S. marcescens*.

3. Sefalosporin

Sefalosporin yang berasal dari jamur *Cephalosporium acremonium* mempunyai kemiripan dengan penisilin, yaitu memiliki cincin betalaktam, mekanisme kerja, dan resistensi. Sefalosporin lebih tahan enzim betalaktamase dibandingkan penisilin. Absorpsi sefalosporin per oral sangat buruk maka biasanya sefalosporin diberikan secara parenteral. Distribusi sefalosporin baik ke seluruh tubuh dan mekanisme kerjanya sama dengan penisilin, namun lebih tahan enzim betalaktamase daripada obat golongan penisilin. Generasi pertama sefalosporin terdiri dari sefazolin, sefadroksil, sefalekssin, sefalotin, sefapirin, dan sefradin. Sefalosporin generasi ini digunakan untuk mengatasi *S. aureus* penghasil penisilinase yang merupakan bakteri Gram (+). Generasi pertama dirusak enzim betalaktamase bakteri Gram (-). Absorpsi generasi pertama per oral, contohnya sefadroksil, sefalekssin, dan sefradin. Generasi pertama digunakan sebagai OPU (Obat Pilihan Utama) yang digunakan untuk mengatasi infeksi. Contoh obat yang digunakan pada infeksi odontogenik adalah sefadroksil dan sefalekssin. Generasi kedua terdiri dari sefonisid, sefmetazol, sefotetan, sefoksitin, sefaklor, sefamandol, dan sefuroksim. Sefoksitin, digunakan untuk mengatasi *B. fragilis*. Absorpsi generasi kedua yang diberikan per oral adalah sefaklor dan sefiksim. Generasi kedua tahan terhadap enzim betalaktamase bakteri Gram (-). Generasi ketiga terdiri atas seftriakson, sefoperazon, sefotaksim, sefiksim, seftibuten, dan sefdinir. Generasi ketiga digunakan untuk mengatasi *H. influenzae* penyebab meningitis, karena hanya generasi ketiga yang dapat mencapai kadari terapi di

CSF (*cerebro spinal fluid*). Generasi ketiga tahan terhadap enzim betalaktamase bakteri Gram (-). Generasi keempat adalah sefepim. Sefalosporin generasi awal lebih tahan enzim betalaktamase Gram (+) dan generasi akhir lebih tahan enzim betalaktamase Gram (-). Semakin bertambah generasi, efek antibakteri untuk Gram (+) makin berkurang dan efek antibakteri untuk Gram (-) makin bertambah.

Metabolisme biotransformasi sefalosporin di tubuh hospes tidak berarti khusus, sementara ekskresi terjadi di tubuli ginjal secara utuh dan dapat dihambat probenesid. Efek samping sefalosporin adalah alergi sehingga harus dihindarkan dari pasien yang alergi penisilin (15% pasien terjadi sensitisasi silang) Selain itu sefalosporin akan bersifat nefrotoksik apabila dikombinasi dengan gentamisin atau tobramisin. Perdarahan dapat terjadi pada penggunaan sefamandol, sefoperazon, moksalaktam dan dapat diatasi dengan terapi vitamin K. Efek samping lainnya adalah *disulfiram-like effect*, yaitu dapat terjadi efek samping seperti pada penggunaan obat untuk mengatasi masalah kecanduan alkohol. Efek ini terjadi pada sefamandol, sefoperazon, moksalaktam yang dikonsumsi dengan alkohol (terjadi akumulasi asetaldehid).

4. Karbapenem

Contoh obat golongan karbapenem adalah meropenem. Selain itu ada imipenem yang selalu diberikan bersama cilastatin yang menghambat enzim dehidropeptidase. Doripenem dan ertapenem kurang efektif terhadap bakteri Gram (-). Golongan karbapenem memiliki struktur kimia yang berbeda dengan cincin betalaktam yang tahan terhadap enzim betalaktamase. Spektrum bakterinya luas dan diberikan untuk mengatasi infeksi campuran. Efek samping karbapenem adalah kejang (pada pasien gangguan ginjal, trauma kepala, dan epilepsi), kolitis pseudomembranosa, dan depresi sumsum tulang. Penggunaan karbapenem harus berhati-hati pada pasien yang alergi penisilin.

5. Monobaktam

Golongan ini resisten terhadap enzim betalaktamase dan digunakan untuk bakteri Gram (-). Golongan ini bersifat antagonistik dengan antibiotik betalaktam lainnya dan sinergistik dengan aminoglikosida. Indikasi penggunaannya pada pasien alergi penisilin. Contoh obat golongan monobaktam adalah aztreonam.

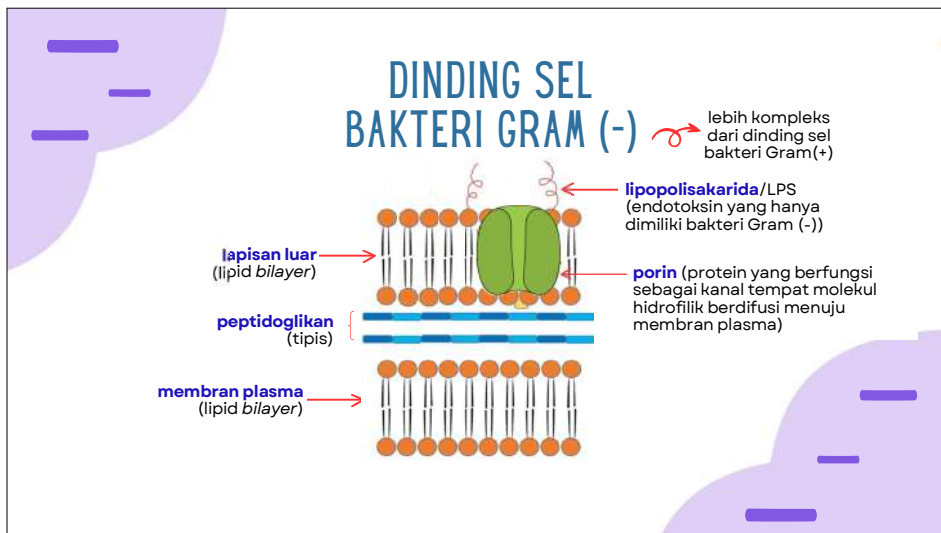
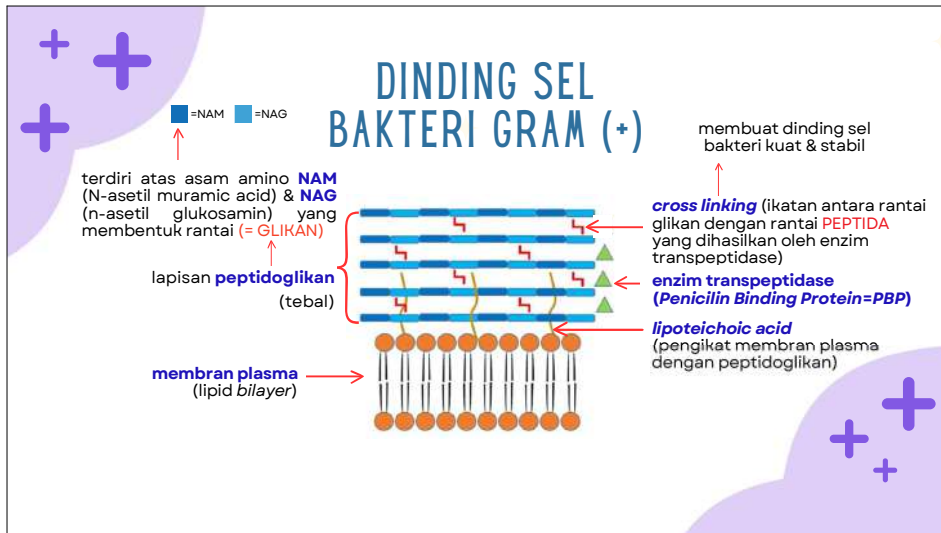
Antibiotik lainnya

Vankomisin digunakan pada bakteri Gram (+) menunjukkan absorpsi per oral yang buruk. Teikoplanin mirip dengan vankomisin dalam hal mekanisme kerja dan spektrum, diberikan melalui intramuskular atau intravena, serta memiliki waktu paruh 45-70 jam (1 kali/hari). Telavansin yang merupakan derivat vankomisin, digunakan pada bakteri Gram (+), bersifat teratogenik, dan digunakan 1 kali/hari. Dalbavansin yang merupakan derivat teikoplanin efektif terhadap MRSA serta memiliki waktu paruh 6-11 hari (1 kali/minggu).

DAFTAR PUSTAKA

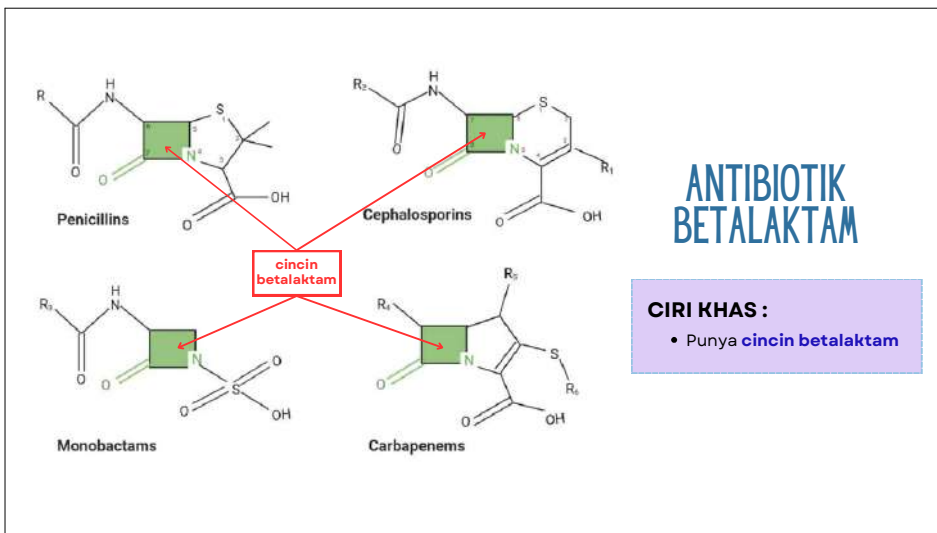
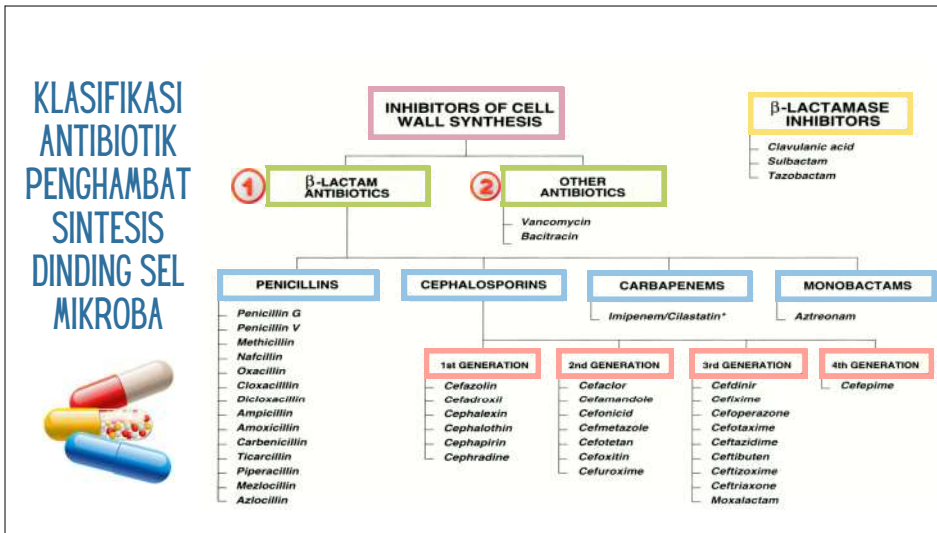
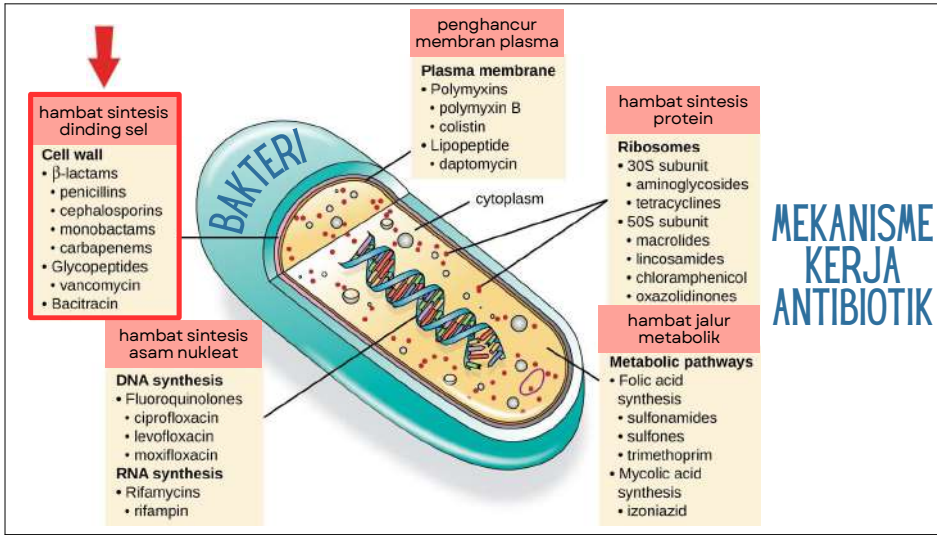
1. Mescola, A., Dauvin, M., Amoroso, A., Duwez, A., & Joris, B. (2019). Single-molecule force spectroscopy to decipher the early signalling step in membrane-bound penicillin receptors embedded into a lipid bilayer.. *Nanoscale*. <https://doi.org/10.1039/c9nr02466b>.
2. Ketikidis, I., Banti, C., Kourkoumelis, N., Tsiafoulis, C., Papachristodoulou, C., Kalampounias, A., & Hadjidakou, S. (2020). Conjugation of Penicillin-G with Silver(I) Ions Expands Its Antimicrobial Activity against Gram Negative Bacteria. *Antibiotics*, 9. <https://doi.org/10.3390/antibiotics9010025>
3. Algammal, A., Hetta, H., Elkelish, A., Alkhalifah, D., Hozzein, W., Batiha, G., Nahhas, N., & Mabrok, M. (2020). Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus (MRSA): One Health Perspective Approach to the Bacterium Epidemiology, Virulence Factors, Antibiotic-Resistance, and Zoonotic Impact. *Infection and Drug Resistance*, 13, 3255 - 3265. <https://doi.org/10.2147/IDR.S272733>.
4. Cascioferro, S., Carbone, D., Parrino, B., Pecoraro, C., Giovannetti, E., Cirrincione, G., & Diana, P. (2020). Therapeutic Strategies To Counteract Antibiotic Resistance in MRSA Biofilm-Associated Infections. *ChemMedChem*, 16. <https://doi.org/10.1002/cmdc.202000677>.
5. Lynch, J., & Zhanel, G. (2022). Escalation of antimicrobial resistance among MRSA part 2: focus on infections and treatment. *Expert Review of Anti-infective Therapy*, 21, 115 - 126. <https://doi.org/10.1080/14787210.2023.2154654>.
6. Singh, R., Singh, A., Kumar, S., Giri, B., & Kim, K. (2019). Antibiotic resistance in major rivers in the world: A systematic review on occurrence, emergence, and management strategies. *Journal of Cleaner Production*. <https://doi.org/10.1016/J.JCLEPRO.2019.06.243>.
7. Zhuang, M., Achmon, Y., Cao, Y., Liang, X., Chen, L., Wang, H., Siame, B., & Leung, K. (2021). Distribution of antibiotic resistance genes in the environment.. *Environmental pollution*, 285, 117402 . <https://doi.org/10.1016/j.envpol.2021.117402>.
8. Urban-Chmiel, R., Marek, A., Stępień-Pyśniak, D., Wieczorek, K., Dec, M., Nowaczek, A., & Osek, J. (2022). Antibiotic Resistance in Bacteria—A Review. *Antibiotics*, 11. <https://doi.org/10.3390/antibiotics11081079>.

9. Breijyeh, Z., Jubeh, B., & Karaman, R. (2020). Resistance of Gram-Negative Bacteria to Current Antibacterial Agents and Approaches to Resolve It. *Molecules*, 25. <https://doi.org/10.3390/molecules25061340>.
10. Zhang, F., & Cheng, W. (2022). The Mechanism of Bacterial Resistance and Potential Bacteriostatic Strategies. *Antibiotics*, 11. <https://doi.org/10.3390/antibiotics11091215>.
11. *Farmakologi dan Terapi*, ed.6, FKUI, 2016
12. Katzung. *Basic & Clinical Pharmacology*, 16th ed, 2023
13. Goodman & Gilman's *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 14th ed, 2022



GUNA PEPTIDOGLIKAN

- Air di lingkungan masuk ke dalam sel bakteri secara osmosis --> menimbulkan tekanan pada dinding sel bakteri
- **Peptidoglikan** menahan tekanan melalui **strukturnya yang kuat** untuk menopang membran sel
- Bila peptidoglikan **gagal menopang** --> tekanan lebih kuat dari tahanan peptidoglikan --> **sel bakteri pecah** --> bakteri mati



PENISILIN

Merupakan antibiotik pertama (1928)

Ditemukan oleh:
Alexander Fleming

Berasal dari fermentasi jamur :

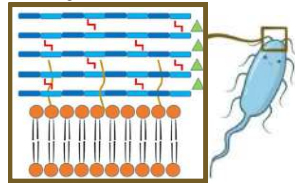
- *Penicillium notatum*
- *Penicillium chrysogenum*

Penicillium notatum

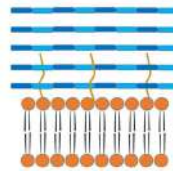
Penicillium chrysogenum

MEKANISME KERJA PENISILIN

1 Dinding sel bakteri utuh



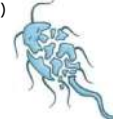
3 Tidak terbentuk *crosslink* --> dinding sel bakteri runtuh



2 Penicillin menghambat reaksi **transpeptidase** pada tahap akhir pembentukan *crosslink*



4 Bakteri mati (penisilin bersifat bakterisidal)



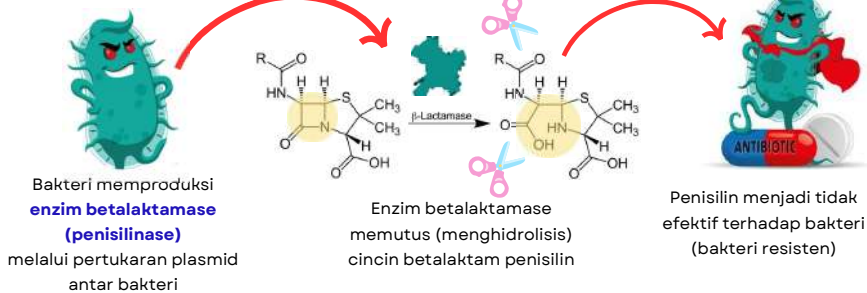
BAGAIMANA MEKANISME RESISTENSI TERHADAP PENISILIN ?



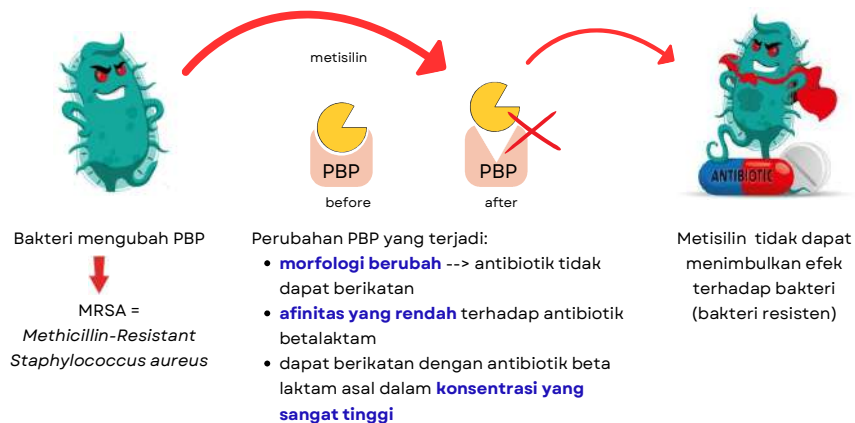
Resistensi = bakteri memiliki kemampuan untuk melawan obat yang bersifat bakterisid

1 Pemutusan cincin beta laktam oleh enzim betalaktamase (merupakan mekanisme resistensi yang paling sering terjadi)

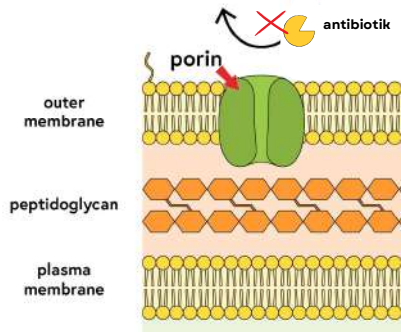
- *Staphylococcus aureus*
- *Haemophilus influenzae*
- *Escherichia coli*
- *Pseudomonas aeruginosa*



2 Modifikasi *Penicillin Binding Protein (PBP)*



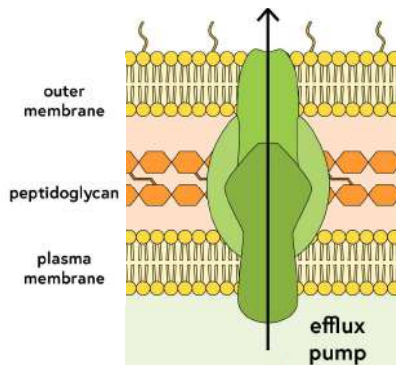
3 Mengubah porin pada bakteri Gram (-)



- Porin adalah **protein** yang berbentuk kanal (hidrofilik) tempat masuk molekul dan antibiotik (menembus membran plasma)
- Perubahan pada porin terjadi :
 - **Jumlah porin menjadi sedikit** --> antibiotik yang masuk ke dalam bakteri berkurang
 - **Berkurangnya permeabilitas porin** --> antibiotik sulit masuk ke dalam bakteri



4 Terjadi efflux pump antibiotik pada bakteri Gram (-)



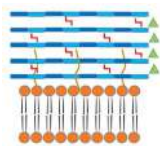
Antibiotik yang sudah masuk ke dalam bakteri **ditransportasi keluar** oleh protein di sitoplasma dan peri plasma --> antibiotik di dalam sel bakteri sedikit jumlahnya



SPEKTRUM ANTIBAKTERI PENISILIN

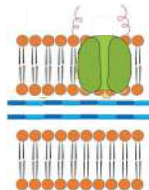
Spektrum antibakteri golongan penisilin ditentukan oleh **kemampuan obat menembus peptidoglikan** pada dinding sel bakteri untuk **mencapai Penicillin Binding Protein (PBP)**

DINDING SEL BAKTERI GRAM (+)



Lebih **mudah ditembus** oleh penisilin

DINDING SEL BAKTERI GRAM (-)



- Lebih kompleks dari dinding sel bakteri Gram(+)
- Lebih **sulit ditembus** penisilin (larut dalam air) karena ada membran lipopolisakarida (lipid) di sekitar dinding sel
- Penisilin masuk ke dinding sel bakteri lewat porin

FARMAKOKINETIK

- **Distribusi** :
 - ke seluruh tubuh : baik
 - sawar **uri** : penetrasi **baik** (tidak teratogenik)
 - tulang & sawar **darah otak** : penetrasi **tidak baik**, tapi saat meningitis, penisilin G cepat mencapai kadar terapi dalam cairan serebrospinal
- **Ekskresi** : **utuh** lewat **ginjal** (tidak mengalami metabolisme dalam tubuh)
 - **Menghambat ekskresi** :
 - penisilin + **PROBENESID**
 - **Memperlambat absorpsi** :
 - kombinasi **PENISILIN G & BENZATIN**
 - kombinasi **PENISILIN G & PROKAIN**



EFEK SAMPING

- **Terjadi reaksi alergi silang antara antibiotik beta laktam**
- Hipersensitivitas
- Kejang, efek antiplatelet (dosis besar)
- Anemia, trombositopenia, hipoprotrombinemia
- Kolitis pseudomembranosa (*Clostridium difficile*)

INTERAKSI OBAT

- vs **TETRASIKLIN** (antibiotik bakteriostatik) : **antagonistik**
- vs **kontrasepsi oral** : **menurunkan efektivitas** obat kontrasepsi oral





PENISILIN ALAM

PENISILIN G

- Pemberian : Parenteral (iv, im) karena dirusak asam lambung
- Indikasi :
 - streptokokus
 - neurosifilis
 - endokarditis

PENISILIN V

- Pemberian :
 - per oral
 - perut kosong
 - 1 jam sebelum makan atau
 - 2-3 jam setelah makan --> meminimalisasi ikatan dengan protein pada makanan dan agar obat tidak dihancurkan oleh asam lambung
- Indikasi: Faringitis (streptokokus)

Kesamaan :

- Untuk infeksi oleh bakteri Gram (+)
- Rentan enzim betalaktamase

AMINO PENISILIN

AMPISILIN

Pemberian :

- Parenteral
- Per oral
- Absorpsi terganggu makanan

AMOKSISILIN

- Bioavailabilitas tertinggi (80%)
- Absorpsi tidak terganggu makanan atau suasana asam

Indikasi :

- Infeksi telinga, hidung, tenggorokan, saluran nafas bawah
- Mencegah endokarditis (profilaksis pada pasien gigi dengan resiko tinggi)
- Infeksi bakteri Gram (+)
- Infeksi beberapa Gram (-) : *H. influenzae*

PENISILIN ANTISTAFILOKOKUS

Penisilin antistafilokokus

- Dikloksasilin
- Metisilin
- Oksasilin
- Nafsilin

Hanya dikloksasilin yang pemberiannya per oral

MRSA (Methicillin Resistant Staphylococcus aureus) adalah bakteri *S. aureus* yang resisten terhadap semua penisilin dan sefalosporin

diobati dengan :
VANKOMISIN, KOTRIMOKSAZOL, & LINEZOLID

efek samping :

- tromboflebitis
- nyeri & inflamasi pada pemberian parenteral

Metisilin tidak lagi digunakan --> Nefritis

Kotrimoksazol = Trimetoprim + Sulfametoksazol

• strukturnya **TERLINDUNG (resisten)** dari enzim betalaktamase

• Indikasi :

- infeksi stafilokokus
- infeksi saluran nafas, kulit, sendi, tulang
- meningitis, septikemia, endokarditis

FACTS ABOUT MRSA

Even healthy people can get MRSA if they come into contact with the bacteria.



MRSA TYPICALLY PRESENTS AS A PAINFUL BOIL ON THE SKIN.

The infection can be transmitted through skin to skin contact or by touching objects that carry the bacteria.

While many infections stay at the skin level, some patients end up with life-threatening infections because the infection goes deeper into the joints, internal organs, and heart valves.



MRSA SUPERBUG

METHICILLIN-RESISTANT STREPTOCOCCUS AUREUS



healthcare-acquired MRSA (HA-MRSA)

- transmitted in hospitals/healthcare facilities
- weakened immune system/recent surgery/medical devices



community-acquired MRSA (CA-MRSA)

- childcare settings/long-term care facilities
- athletic settings/towel sharing



ANTIBIOTIC THERAPY

ORAL ANTIBIOTICS

- TRIMETHOPRIM/SULFAMETHOXAZOLE
- DOXYCYCLINE + MINOCYCLINE
- CLINDAMYCIN
- LINEZOLID + TEDIZOLID
- DELAFLOXACIN

IV ANTIBIOTICS

- VANCOMYCIN

MRSA Prevention



- good hand/body hygiene
- keep wounds clean and covered
- avoid sharing items like towels
- check with your doctor if concerned
- take antibiotics only as instructed

PENISILIN ANTIPSEUDOMONAS

- per oral
- infeksi saluran kemih & prostat

- Golongan ini disebut juga **penisilin dengan spektrum diperluas** karena dapat menembus membran luar bakteri Gram (-) (pseudomonas & enterobacter)
- = **obat pilihan terakhir untuk infeksi bakteri Gram (-)** di saluran nafas, jaringan lunak, tulang, sendi, saluran kemih
- Sering **dikombinasi dengan AMINOGLIKOSIDA** (efek sinergisme --> pasien neutropenia)

Penisilin antipseudomonas

- Karbenisilin
- Tikarsilin
- Mezlosilin
- Azlosilin
- Piperasilin

KLASIFIKASI ANTIBIOTIK PENGHAMBAT SINTESIS DINDING SEL MIKROBA

INHIBITORS OF CELL WALL SYNTHESIS

β-LACTAMASE INHIBITORS

- Clavulanic acid
- Sulbactam
- Tazobactam

1 β-LACTAM ANTIBIOTICS

2 OTHER ANTIBIOTICS

- Vancomycin
- Bacitracin

PENICILLINS

- Penicillin G
- Penicillin V
- Methicillin
- Nafcillin
- Oxacillin
- Cloxacillin
- Dicloxacillin
- Ampicillin
- Amoxicillin
- Carbencillin
- Ticarcillin
- Piperacillin
- Mezlocillin
- Azlocillin

CEPHALOSPORINS

CARBAPENEMS

- Imipenem/Cilastatin*

MONOBACTAMS

- Aztreonam

1st GENERATION

- Cefazolin
- Cefadroxil
- Cephalexin
- Cephalothin
- Cephapirin
- Cephadrine

2nd GENERATION

- Cefaclor
- Cefamandole
- Cefonicid
- Cefmetazole
- Cefotetan
- Cefoxitin
- Cefuroxime

3rd GENERATION

- Cefdinir
- Cefixime
- Cefoperazone
- Cefotaxime
- Ceftazidime
- Ceftibuten
- Ceftizoxime
- Ceftriaxone
- Moxalactam

4th GENERATION

- Cefepime

PENGHAMBAT BETALAKTAMASE (BETALAKTAMASE INHIBITOR)

- **Tidak punya sifat antibakteri**, tapi dapat menghambat kuat sebagian besar enzim betalaktamase
- Digunakan dalam bentuk **kombinasi dengan derivat penisilin** (melindungi penisilin dari aktivitas enzim betalaktamase)

Tidak mampu menghambat enzim betalaktamase dari:

- pseudomonas
- enterobacter
- citrobacter
- *S. marcescens*

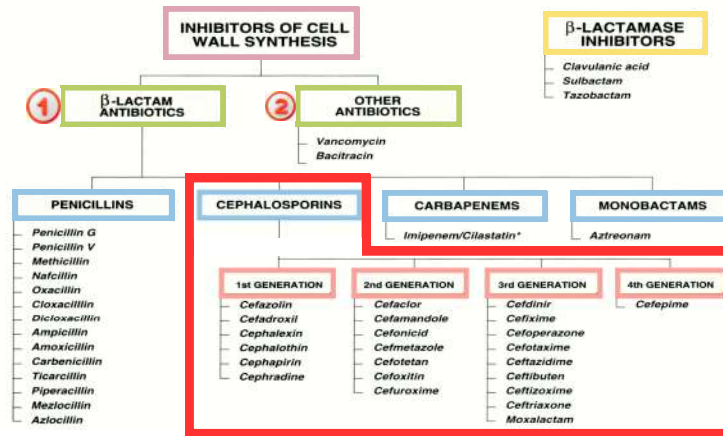
Asam klavulanat

Sulbaktam

Tazobaktam

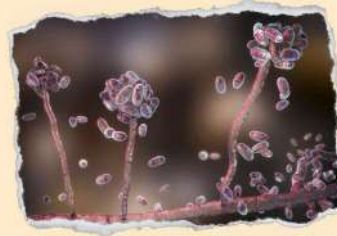
Penisilin	Penghambat betalaktamase	Nama obat kombinasi tetap
amoksisilin	asam klavulanat	koamoksilav
tikarsilin	asam klavulanat	
ampisilin	sulbaktam	sultamisilin
piperasilin	tazobaktam	tazocin

KLASIFIKASI ANTIBIOTIK PENGHAMBAT SINTESIS DINDING SEL MIKROBA



SEFALOSPORIN

- Berasal dari **jamur** *Cefalosporium acremonium*
- Mirip penisilin dalam hal :
 - Struktur (punya cincin betalaktam)
 - Mekanisme kerja
 - Resistensi
- Lebih **tahan enzim betalaktamase**



1st generation	2nd generation	3rd generation	4th generation
FA / FRA	campuran	ON, IM, TEN	-
sefazolin sefadroksil sefaleksin sefalotin sefapirin sefradin	sefonisid sefmetazol sefotetan sefoksitin sefaklor sefamandol sefuroksim	seftriakson sefoperazon sefotaksim sefiksिम seftibuten sefdinir	sefepim



Makin bertambah generasi :

Tahan enzim betalaktamase Gram **positif**

Efek antibakteri untuk Gram **positif** makin **berkurang**
Efek antibakteri untuk Gram **negatif** makin **bertambah**

Tahan enzim betalaktamase Gram **negatif**

	Keterangan	1st generation	2nd generation	3rd generation
Indikasi	Generasi 1 = OPU (Obat Pilihan Utama) untuk infeksi	<ul style="list-style-type: none"> <i>S.aureus</i> penghasil penisilinase, bakteri Gram (+) Infeksi odontogenik : <ul style="list-style-type: none"> sefadroksil sefaleksin 	<i>B. fragilis</i> : sefoksitin	<i>H. influenzae</i> (meningitis)
Absorpsi	Per oral sangat buruk maka diberikan parenteral	Per oral: sefadroksil sefaleksin sefradin	Per oral: sefaklor sefiksिम	
Distribusi	baik ke seluruh tubuh			hanya gen 3 yang dapat mencapai kadar terapi di CSF (cerebro spinal fluid)
Resistensi	<ul style="list-style-type: none"> Mekanisme = penisilin Lebih tahan enzim betalaktamase daripada obat golongan penisilin 	dirusak enzim betalaktamase bakteri Gram (-)	tahan enzim betalaktamase bakteri Gram (-)	tahan enzim betalaktamase bakteri Gram (-)

METABOLISME

Biotransformasi sefalosporin di tubuh hospes tidak berarti

EKSKRESI

- di **tubuli ginjal** secara utuh
- dapat dihambat **probenesid**

EFEK SAMPING

obat yang digunakan untuk mengatasi masalah kecanduan alkohol

Disulfiram-like effect



Alergi

- hindarkan dari pasien yang alergi penisilin (15% sensitisasi silang)



Nefrotoksik

- kombinasi dengan gentamisin/tobramisin menambah nefrotoksitas



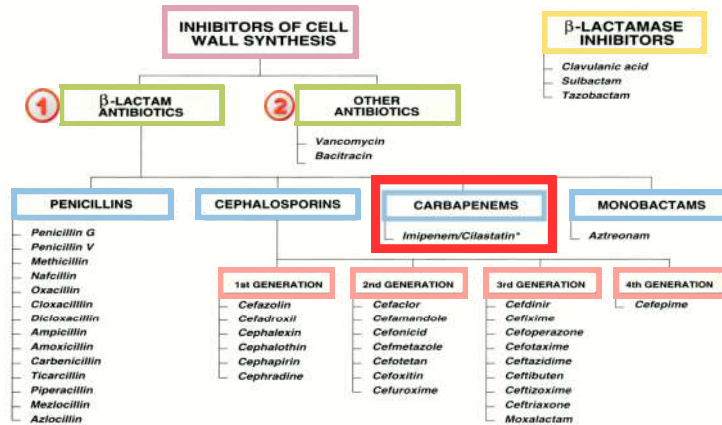
Perdarahan

- Sefamandol, sefoperazon, moksalaktam
- Terapi : **vit. K**



- Headache, shortness of breath
- Nausea, vomiting
- Sweating, hyperventilation
- Uneasiness, weakness
- Vertigo, blurred vision

KLASIFIKASI ANTIBIOTIK PENGHAMBAT SINTESIS DINDING SEL MIKROBA



KARBAPENEM

- Struktur kimia berbeda dengan cincin betalaktam (**TAHAN terhadap enzim betalaktamase**)
- Spektrum antibakteri : **luas**
- Indikasi : infeksi campuran

Karbapenem

Imipenem

selalu diberikan bersama **Cilastatin** yang menghambat enzim dehidropeptidase

Doripenem

Ertapenem

kurang efektif terhadap bakteri Gram (-)

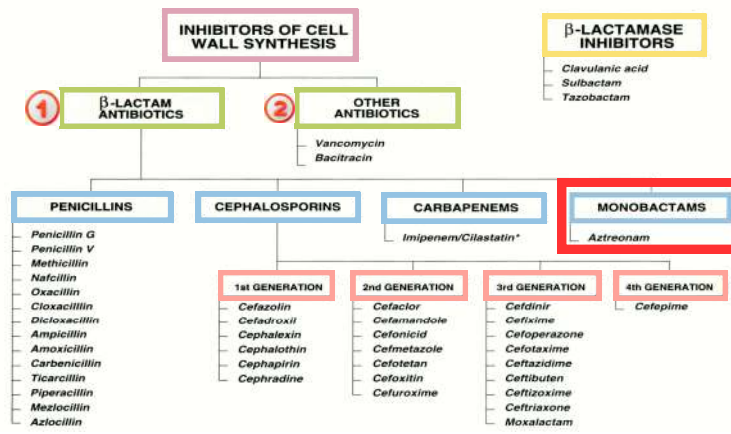
Meropenem



Efek samping :

- Kejang (pada pasien gangguan ginjal, trauma kepala, epilepsi)
- Kolitis pseudomembranosa
- Depresi sumsum tulang
- **Hati-hati pada pasien yang alergi penisilin**

KLASIFIKASI ANTIBIOTIK PENGHAMBAT SINTESIS DINDING SEL MIKROBA



MONOBAKTAM



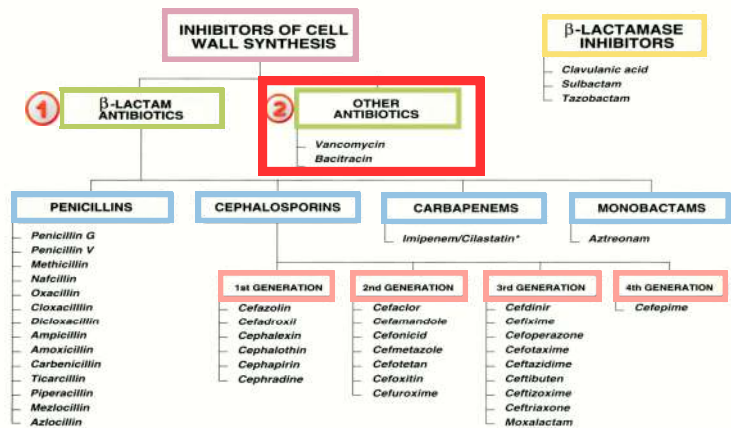
Monobaktam

Aztreonam

Indikasi :
pasien
alergi
penisilin

- **RESISTEN** terhadap enzim betalaktamase
- untuk bakteri Gram (-)
- **antagonistik** dengan antibiotik betalaktam lainnya
- **sinergistik** dengan aminoglikosida

KLASIFIKASI ANTIBIOTIK PENGHAMBAT SINTESIS DINDING SEL MIKROBA



ANTIBIOTIK LAIN

Antibiotik lain

Vankomisin

- bakteri Gram (+)
- absorpsi per oral buruk

Teikoplanin

- seperti vankomisin :
 - mekanisme kerja
 - spektrum
- i.m / i.v
- waktu paruh = 45-70 jam (1x/hari)



Telavansin

- derivat vankomisin
- bakteri Gram (+)
- teratogenik
- 1x/hari

Dalbavansin

- derivat teikoplanin
- efektif untuk MRSA
- waktu paruh = 6-11 hari (1 x/minggu)