

Klasifikasi antibiotik (Katzung ed12nd, 2012)

Dr. Muhammad Amin, Sp.MK

Penggunaan antibiotik bijaksana sangat diperlukan dalam rangka mencegah dan mengendalikan resistensi kuman terhadap antibiotik. Outcome klinis penyakit infeksi yang disebabkan kuman multiresisten lebih buruk dibandingkan dengan kuman wild type. Pada kuman yang multiresisten pilihan antibiotik yang sensitif lebih sedikit dibandingkan dengan kuman wild type. Hal ini berakibat pada probabilitas pemberian antibiotik empirik yang tepat berkurang. Beberapa peneliti melaporkan perburukan *outcome* pada ketidaktepatan pemberian terapi antibiotik empirik: mortalitas meningkat hampir 1,5 kali (Leibovici L, et al., 1998; Harbarth et al., 2003), 2 kali (Fraser et al., 2006; Micek ST, 2005), dan lama masa perawatan meningkat 2 hari (Fraser et al., 2006; Leibovici L, et al.).

Pemberian antibiotik bijaksana membutuhkan ketersediaan informasi data epidemiologik kuman penyebab infeksi dan spektrum terapeutic suatu antibiotik. Data epidemiologik kuman penyebab infeksi dapat diketahui dari peta kuman lokal, nasional, maupun internasional. Dalam hal peta kuman lokal, komite atau tim PPRA rumah sakit akan mengupdate secara periodik. Peta kuman dapat dikelompokkan ke dalam jenis infeksi (spesimen klinik yang dikultur) dan ruangan asal spesimen. Agar dapat bermakna secara epidemiologik, dibutuhkan jumlah minimal 30 isolat/ kuman dari setiap spesimen klinik dan ruangan.

Adapun informasi mengenai spektrum terapeutik suatu antibiotik dapat memandu klinisi memilih antibiotik empirik. Di bawah ini beberapa antibiotik dengan spektrum terapeutiknya (Katzung et al, 2012)

- Penicillins (misalnya penicillin G)— Memiliki aktivitas melawan –terutama- bakteri gram positif, kokus gram negatif, anaerob yang tidak memproduksi enzim betalaktamase.
- Penicillins anti staphylococcal (misalnya nafcillin)— Aktif melawan staphylococcus dan streptococcus. Tidak aktif terhadap enterokokus, bakteri anaerob, batang gram negatif, dan kokus gram negatif.
- Extended-spectrum penicillins (ampicillin dan penicillins anti pseudomonal)— Sama dengan penicillin, memiliki aktivitas yang lebih bagus kepada bakteri gram negatif. Sebagaimana penicillin, kelompok ini rentan terhadap enzim betalaktamase.
- Tetracycline merupakan antibiotik spektrum luas: beberapa gram positif dan negatif, termasuk beberapa anaerob, riketsia, klamidia, dan mikoplasma. Bekerja menghambat sintesa protein.
- Tigecycline adalah golongan pertama dari glycylicycline yang dapat dipakai secara klinis. Memiliki beberapa karakter istimewa yang membedakannya dengan tetrasiklin yang ada lebih dulu. Beberapa bakteri yang resisten terhadap tetracycline masih sensitif terhadap tigecycline oleh karena faktor resistensinya tidak memiliki aktivitas terhadap tigecycline. Spektrum terapeutiknya sangat luas: CONS, S.aureus termasuk MRSA, vancomycin-intermediate dan strain vancomycin-resistant streptococci, penicillin-susceptible dan resistant-enterokokus, termasuk yang resisten vancomycin, batang gram positif; Enterobacteriaceae; *Acinetobacter* yang multidrug resisten; anaerobes, baik gram-positif dan gram-negatif; *rickettsiae*, *Chlamydia sp*, dan *Legionella pneumophila*; dan *mycobacteria* yang rapidly growing sensitif dengannya. *Proteus sp* dan *P.aeruginosa*

mengalami intrinsik resisten dengan tigecline. Tetracyclin dapat mengganggu fungsi hati, terutama saat kehamilan pada pasien yang sebelumnya mengalami gangguan hati dan diberikan IV dalam dosis tinggi. Nekrosis hati dapat terjadi dengan dosis harian ≥ 4 gram IV. Tetrasiklin dapat menyebabkan asidosis tubulus ginjal dan cedera ginjal lainnya yang mengakibatkan retensi nitrogen. Tetrasiklin yang diberikan bersama dengan diuretik dapat menghasilkan retensi nitrogen. Tetrasiklin selain doksisisiklin dapat berakumulasi ke tingkat toksik pada pasien dengan gangguan fungsi ginjal. Injeksi IV dapat menyebabkan trombosis vena. Injeksi intramuskular menghasilkan iritasi lokal, sebaiknya tidak dilakukan

- Erythromycin aktif melawan bakteri gram positif, terutama *pneumococcus*, *streptococcus*, *staphylococcus*, dan *corynebacterium*, *Mycoplasma pneumoniae*, *L pneumophila*, *Chlamydia trachomatis*, *Chlamydia psittaci*, dan *Chlamydia pneumoniae*.
- Clindamycin sama seperti erythromycin, menghambat synthesis protein. Reseptor clindamycin sama dengan erythromycin pada ribosom sub unit 30S. Streptococci, *staphylococci*, dan *pneumococci* dihambat oleh clindamycin, 0.5–5 mcg/mL. *Enterococci* dan organisme gram-negatif aerobik resistan. *Bacteroides sp* dan anaerob yang lain, baik gram-positive maupun gram-negative, biasanya peka. *H pylori*, *Listeria monocytogenes*, dan beberapa mycobacteria (*Mycobacterium kansasii*, *Mycobacterium scrofulaceum*) juga peka. Bakteri Gram-negatif semacam *Neisseria sp*, *Bordetella pertussis*, *Bartonella henselae*, dan *Bartonella quintana* sama dengan *Rickettsia sp*, *Treponema pallidum*, dan *Campylobacters sp*, peka. *Haemophilus influenzaeis* agak kurang peka.
- Cephalosporine generasi pertama: **cefazolin**, **cefadroxil**, cephalexin, cephalothin, cephapirin, dan cephradine sangat aktif melawan kokus gram-positif, semacam

pneumococci, streptococci, dan staphylococci. Cephalosporins tradisional (hingga generasi ke-3) tidak mampu melawan MRSA. *E coli*, *K pneumoniae*, dan *Proteus mirabilis* sensitif, akan tetapi kurang baik untuk membasmi *P aeruginosa*, indole-positive *proteus*, *Enterobacter sp*, *S.marcescens*, *Citrobacter sp*, dan *Acinetobacter sp*. Kokus anaerobi (semisal: peptococci, peptostreptococci) biasanya masih peka kecuali *Bacteroides fragilis*.

- Anggota sefalosporin generasi kedua: cefaclor, cefamandole, cefonicid, **cefuroxime**, cefprozil, **loracarbef**, ceforanide; cephamycins, cefoxitin, cefmetazole, dan cefotetan **memiliki aktivitas melawan anaerob**. Sefalosporin generasi kedua ini bersifat heterogen dalam hal aktivitas, farmakokinetik, dan toksisitas. Secara umum, mereka aktif terhadap organisme yang dihambat oleh obat generasi pertama, tetapi lebih mampu membunuh kuman gram-negatif. *Klebsiella sp* (termasuk yang resisten terhadap sefalotin) biasanya sensitif. Cefamandole, **cefuroxime**, cefonicid, ceforanide, dan cefaclor aktif melawan *H influenzae* tetapi tidak melawan *serratia* atau *B fragilis*. Sebaliknya, cefoxitin, cefmetazole, dan cefotetan aktif terhadap *B fragilis* dan beberapa jenis *serratia* tetapi kurang aktif terhadap *H influenzae*. Seperti sefalosporin generasi pertama, tidak ada yang aktif terhadap *enterococci* atau *P aeruginosa*. Sefalosporin generasi kedua dapat menunjukkan aktivitas invitro terhadap *Enterobacter sp.*, Tetapi mutan resisten yang bersifat kromosomal, mampu menghasilkan β -laktamase yang menghidrolisis senyawa-senyawa ini (dan sefalosporin generasi ketiga), sehingga mereka tidak boleh digunakan untuk mengobati infeksi *enterobacter*.
- Sefalosporin generasi ke tiga adalah cefoperazone, cefotaxime, ceftazidime, ceftizoxime, **ceftriaxone**, **cefixime**, cefpodoxime proxetil, cefdinir, cefditoren pivoxil,

ceftibuten, dan moxalactam. Golongan ini memiliki aktifitas lebih luas cakupannya terhadap gram negatif jika dibandingkan dengan sefalosporin generasi ke dua. Beberapa diantaranya dapat menembus sawar darah otak. Aktif melawan *Citrobacter*, *S marcescens*, dan *Providencia*, meskipun dapat terjadi resistensi selama terapi karena selection pressure, dimana bakteri yang menghasilkan cephalosporinase dapat bertahan dan berkolonisasi. Juga efektif terhadap haemophilus dan neisseria penghasil betalaktamase. Hanya ceftazidime dan cefoperazone yang aktif terhadap *P aeruginosa*. Sebagaimana generasi ke dua, generasi ke tiga juga dapat dihidrolisa oleh AmpC β -laktamase. Generasi ke tiga aktif terhadap *Enterobacter sp.* Serratia, *Providencia*, dan *Citrobacter* juga menghasilkan sefalosporinase yang dikodekan di kromosom. Ketika sefalosporinase diekspresikan dapat menyebabkan resistensi terhadap sefalosporin generasi ketiga. **Cefixime**, cefdinirceftibuten, dan cefpodoxime proxetil merupakan obat oral yang memiliki aktivitas mirip. Namun cefixime dan ceftibuten kurang aktif pada pneumokok dan kurang aktif pada *S aureus*.

- Cephalosporin generasi ke empat adalah cefepime. Cefepime lebih stabil terhadap betalaktamase kromosomal, yang biasanya ada pada *Enterobacter*. Namun sebagaimana generasi ke tiga cefepime dapat terhidrolisa oleh ESBL. Cefepime aktif pada *P aeruginosa*, *Enterobacteriaceae*, *S aureus*, dan *S pneumoniae*. Cefepime memiliki aktifitas yang tinggi terhadap *Haemophilus* dan *Neisseria sp*, mampu menembus sawar darah otak, pembersihan dilakukan di ginjal, dan memiliki waktu paruh 2 jam. Farmakokinetik mirip dengan ceftazidime.
- Monobactams merupakan obat yang memiliki cincin β -lactam monosiklik. Hanya efektif untuk aerob gram negatif. Struktur kimiawi mirip dengan ceftazidime. Stabil terhadap

beberapa betalaktamase kecuali AmpC dan ESBL. Memiliki kemampuan menembus sawar darah otak dengan baik. Diberikan IV dengan dosis 1-2 gram 3 kali sehari, dan dapat mencapai kadar puncak dalam serum 100 mcg/mL. Waktu paruh 1–2 jam dan memanjang pada gagal ginjal.

- Doripenem, ertapenem, imipenem, dan meropenem merupakan golongan carbapenem. Mula-mula imipenem. Memiliki aktifitas pada bakteri gram negatif, termasuk *P aeruginosa*, dan juga gram-positif, serta anaerob. Resisten terhadap ESBL, tetapi dapat dirusak oleh carbapenemase atau metallo- β lactamases. *Enterococcus faecium*, MRSA, *Clostridium difficile*, *Burkholderia cepacia*, dan *Stenotrophomonas maltophilia* resisten. Imipenem diinaktivasi oleh dehydropeptidases pada tubuler ginjal, sehingga tidak dapat mencapai kadar yang tinggi di urin. Sehingga dapat diberikan dengan inhibitor renal dehydropeptidase, cilastatin. Doripenem dan meropenem sama dengan imipenem tetapi memiliki aktifitas sedikit lebih besar terhadap aerob gram negatif dan sedikit berkurang untuk gram positif. Mereka tidak signifikan diinaktivasi oleh dehydropeptidase. Ertapenem memiliki aktifitas yang sedikit lebih rendah dibandingkan dengan yang lain terhadap *P aeruginosa* dan *Acinetobacter species*. Dia juga tidak diinaktivasi oleh dehydropeptidase. Carbapenem diindikasikan untuk infeksi yang disebabkan oleh organism yang masih sensitive tetapi memiliki resistensi terhadap yang lain: *P aeruginosa* dan infeksi campuran antara aerob-anaerob. Carbapenems juga aktif untuk pneumococci yang resisten penisilin. Carbapenems juga sangat aktif untuk infeksi enterobacter karena resisten terhadap β lactamase yang dihasilkan oleh organism ini. Dari pengalaman carbapenems dapat diberikan sebagai pilihan untuk infeksi yang disebabkan oleh balteri gram negatif penghasil ESBL. Ertapenem tidak bagus untuk *P aeruginosa*.

Imipenem, meropenem, atau doripenem, diberikan kepada pasien panas dengan neutropenia.

- Vancomycin bersifat bakterisid pada bakteri gram-positif dengan konsentrasi 0.5–10 mcg/mL. Sebagian besar staphylococci, termasuk yang menghasilkan β lactamase dan resisten terhadap nafsilin dan metisilin terbunuh oleh vancomycin kurang dari atau sama dengan 2 mcg/mL. Vancomycin membunuh *staphylococci* dengan perlahan dan hanya pada fase pembelahan sel. Secara invitro vancomycin memiliki sifat sinergistik dengan gentamicin dan streptomycin melawan *Enterococcus faecium* dan *Enterococcus faecalis* yang tidak resisten aminoglikosida.
- Fosfomycin aktif melawan baik bakteri gram-positif dan gram negatif pada konsentrasi ≥ 125 mcg/mL. In vitro terjadi sinergisitas dengan antibiotik β -laktam, aminoglikosida, atau fluoroquinolon.
- Bacitracin merupakan campuran cyclic peptide yang pertama kalinya didapatkan dari strain Tracy *Bacillus subtilis* pada 1943. Dia aktif melawan bakteri gram positif.
- Cycloserine menghambat banyak bakteri gram-positif dan gram-negatif. Akan tetapi secara khusus digunakan untuk tuberculosis yang disebabkan oleh *Mycobacterium tuberculosis* yang resisten kepada obat lini pertama.
- Erythromycin aktif menghambat bakteri gram positif, terutama pneumokok, streptokok, stafilokok, dan corynebacteria. *Mycoplasma pneumoniae*, *L pneumophila*, *Chlamydia trachomatis*, *Chlamydia psittaci*, *Chlamydia pneumoniae*, *H pylori*, *Listeria monocytogenes*, dan beberapa mycobacteria seperti *Mycobacterium kansasii*, *Mycobacterium scrofulaceum* juga sensitif. Bakteri gram negatif seperti *Neisseria sp*,

Bordetella pertussis, *Bartonella henselae*, dan *Bartonella quintana* sama dengan *Rickettsia species*, *Treponema pallidum*, dan *Campylobacter species* sensitif. *Haemophilus influenzae* kurang sensitif.

- Clindamycin, sama dengan erythromycin, menghambat sintesis protein. *Streptococci*, *staphylococci*, dan *pneumococci* dihambat oleh clindamycin, pada 0.5–5 mcg/mL. *Enterococci* dan gram negatif aerobik resisten. *Bacteroides sp* dan anaerob yang lain baik gram positif maupun negatif biasanya sensitif.
- Quinupristin-dalfopristin aktif melawan kokus gram-positif cocci, termasuk *streptococci* strain multidrug-resistant, *S pneumoniae* resisten penicillin, MSSA dan MRSA, dan *E faecium* (bukan *Enterococcus faecalis*). Resistensi diperoleh melalui modifikasi dari reseptor quinupristin (MLS-B type resistance), aktivasi enzim, atau mekanisme efflux.
- Chloramphenicol merupakan bakteristatik spektrum luas. Aktif melawan bakteri aerob dan anaerob baik gram-positif dan gram negatif. Juga aktif terhadap *Rickettsiae* tetapi tidak aktif terhadap *Chlamydiae*. Sebagian besar bakteri dihambat pada konsentrasi 1–10 mcg/mL, dan beberapa bakteri gram-negatif dihambat pada konsentrasi 0.2–5 mcg/mL. *H influenzae*, *Neisseria meningitidis*, dan beberapa strain *bacteroides* sangat sensitif. Kloramfenikol merupakan bakterisid pada bakteri ini. Oleh karena potensial toksisitas, resistensi bakteri, dan masih ada pilihan yang lain, kloramfenikol jarang dipergunakan di AS. Ia digunakan pada *riketsia* seperti demam typhoid dan *rocky mountain spotted fever*. Ia dipakai sebagai alternatif terapi pada meningitis bakterial yang mengalami alergi terhadap golongan betalaktam. Dosis 50–100 mg/kg/hari yang dibagi dalam 4 dosis. Kloramfenikol juga dipakai pada topical terapi mata oleh karena spectrum yang luas dan

kemampuan penetrasi ke jaringan mata dan aquos humor. Ia juga efektif untuk infeksi klamidia.

- Linezolid merupakan golongan oxazolidinones, antibiotik sintetis yang baru. Aktif melawan bakteri gram positif termasuk *staphylococci*, *streptococci*, *enterococci*, anaerob kokus gram-positif, dan batang gram-positif semacam *Corynebacteria*, *Nocardia sp*, dan *L monocytogenes*. Merupakan bakteristatik kecuali pada *streptococci*, bersifat bakterisid. Juga aktif pada *Mycobacterium tuberculosis*.
- Aminoglycosida termasuk streptomycin, neomycin, kanamycin, amikacin, gentamicin, tobramycin, sisomicin, netilmicin, dan yang lain. Digunakan secara luas dan dapat dikombinasikan dengan golongan β -laktam pada infeksi serius oleh bakteri gram negatif. Dapat dikombinasikan dengan vancomycin atau β -laktam untuk endocarditis yang disebabkan bakteri gram-positif, dan terapi tuberkulosis.
- Gentamisin merupakan aminoglikosida yang diisolasi dari *Micromonospora purpurea*. Efektif untuk baik bakteri gram positif dan gram-negatif. Aminoglikosida yang lain dibentuk dari struktur kimiawi gentamisin. Aktifitas antimikrobanya pada konsentrasi 2–10 mcg/mL. Dapat digunakan monoterapi maupun dikombinasi dengan golongan β -laktam untuk infeksi yang disebabkan oleh *Escherichia coli*, *Proteus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter*, *Serratia*, *Stenotrophomonas*, dan batang gram negatif yang lain yang resisten dengan banyak antibiotik. Sebagaimana aminoglikosida yang lain, tidak efektif terhadap anaerob. Krim, ointments, dan solutions yang mengandung 0.1–0.3% gentamisin sulfat dipakai untuk infeksi topikal pada luka bakar, luka, lesi di kulit, maupun infeksi kateter intravenus. Sebagian dari sediaan topikal gentamisin diinaktivasi

oleh exudat purulen. Injeksi subkonjungtiva 10 mg dapat dilakukan pada infeksi intra okuler.

- Tobramycin memiliki spektrum yang relatif sama dengan gentamisin, kecuali dalam beberapa hal. Gentamisin sedikit lebih aktif melawan *S marcescens*, sedangkan tobramycin sedikit lebih aktif pada *P aeruginosa*; *Enterococcus faecalis* sensitif baik pada gentamisin dan tobramycin. Tetapi *E faecium* resisten totobramycin. Gentamicin dan tobramycin dapat saling menggantikan.
- Amikacin merupakan derivat yang semisintetik dari kanamycin; kurang toksik dibandingkan dengan gentamisin. Ia resisten terhadap enzim yang menginaktivasi tobramycin dan gentamisin, sehingga dapat digunakan untuk infeksi yang disebabkan bakteri yang resisten kepada keduanya. Pada invitro, konsentrasi terapeutik 1–20 mcg/mL.
- Sulfonamides jarang digunakan monoterapi. Beberapa yang sensitif adalah *meningococci*, *pneumococci*, *streptococci*, *staphylococci*, dan *gonococci*. Kombinasi yang selalu digunakan trimethoprim-sulfamethoxazole, merupakan *drug of choice* pneumonia yang disebabkan *Pneumocystis jiroveci*, *toxoplasmosis*, *nocardiosis*, dan yang lain.
- Fluoroquinolon Aktif melawan bakteri gram negatif dan gram positif. Pada generasi awal, kemampuannya melawan bakteri gram positif terbatas. Norfloksasin adalah fluoroquinolon dengan MIC paling tinggi, 4-8 kali. Siprofloksasin, enoksasin, lomefloksasin, levofloksasin, ofloksasin, dan pefloksasin merupakan beberapa fluoroquinolon yang sangat aktif terhadap bakteri gram negatif, dan kurang terhadap gram positif. MICs fluoroquinolon untuk bakteri kokus dan batang gram-negatif termasuk *Enterobacter sp*, *P aeruginosa*, *Neisseria meningitidis*, *Haemophilus sp*, dan

Campylobacter jejuni, kurang dari atau sama dengan 1–2 mcg/mL. MSSA secara umum peka terhadap fluoroquinolon. Sedang MRSA seringkali resisten. Streptokokus dan enterokokus kurang sensitif. Ciprofloksasin adalah yang paling aktif terhadap gram negatif, terutama *P aeruginosa*. Levofloksasin, yang merupakan L-isomer dari ofloksasin lebih superior aktifitasnya terhadap gram positif termasuk *Streptococcus pneumoniae*. Gatifloksasin, gemifloksasin, dan moxifloksasin merupakan generasi ke 3 dari fluoroquinolon yang dibuat lebih aktif terhadap gram positif terutama *S pneumoniae* dan beberapa *staphylococci*. Gemifloksasin dapat diberikan kepada bakteri yang resisten terhadap siprofloksasin.

- Fluoroquinolon juga aktif terhadap pneumonia atipikal yang disebabkan oleh mycoplasmas dan chlamydiae. Juga aktif terhadap patogen intraseluler seperti Legionella pneumophila dan beberapa mycobacteria, termasuk *Mycobacterium tuberculosis* dan *Mycobacterium avium complex*. Moxifloksasin merupakan yang paling luas spektrumnya terhadap bakteri aerob. Karena alasan toksik, gatifloksasin tidak banyak dipakai di AS.

Daftar Pustaka

Fraser A., Paul M., Almasreh N., et al., 2006. Benefit of appropriate empirical antibiotic treatment: thirty-day mortality and duration of hospital stay, *Am J Med*, , vol.119 (pg.970-6).

Micek ST, Lloyd AE, Ritchie DJ, et al., 2005a. *Pseudomonas aeruginosa* bloodstream infection: importance of appropriate initial antimicrobial treatment. *Antimicrob Agents Chemother.*; 49:1306–11.

Harbarth S., Garbino J., Pugin J., et al., 2003. Inappropriate initial antimicrobial therapy and its effect on survival in a clinical trial of immunomodulating therapy for severe sepsis. *Am. J. Med.*; 115:529–35.

Leibovici L., Shraga I., Drucker M., et al., 1998, The benefit of appropriate empirical antibiotic treatment in patients with bloodstream infection. *J. Intern.Med.*;244:379-86

Katzung B, ed^{12nd}, 2012