

Mekanisme Kerja Antibiotik

Dwi Anggita^{1,2,3*}, Siti Nuraisyah¹, Edward Pandu Wiriansya^{1,2,4}

¹Departemen Pulmonologi dan Kedokteran Respirasi, Fakultas Kedokteran, Universitas Hasanuddin, Makassar, Indonesia

²Departemen Pulmonologi dan Kedokteran Respirasi, Fakultas Kedokteran, Universitas Muslim Indonesia, Makassar, Indonesia

³Departemen Fisiologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Muslim Indonesia, Makassar, Indonesia

⁴Departemen Histologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Muslim Indonesia, Makassar, Indonesia

*Corresponding Author. E-mail: dwi.anggita@umi.ac.id, Mobile number: 08114499448

ABSTRAK

Latar Belakang: Penggunaan obat-obatan yang tidak rasional adalah masalah yang tersebar luas di semua tingkat pelayanan kesehatan, terutama di rumah sakit. Penggunaan antibiotik di rumah sakit yang tidak perlu atau berlebihan mendorong berkembangnya resistensi terhadap bakteri tertentu. Adanya hubungan yang erat antara penggunaan antibiotik yang salah dengan timbulnya resistensi bakteri penyebab infeksi nosokomial. Sehingga penting diketahui mekanisme kerja antibiotik agar pemberiannya sesuai dengan bakteri penyebab suatu penyakit.

Isi: Mekanisme kerja dari antibiotik yang dikelompokkan menjadi 3 kelompok besar yaitu antibiotik yang menargetkan dinding sel bakteri, antibiotik yang menghalangi produksi protein baru, dan antibiotik yang menargetkan replikasi DNA atau DNA.

Kesimpulan: Antibiotik yang menargetkan dinding sel bakteri adalah golongan β -laktam (penisilin, cefalosporin, karbapenem, dan monobaktam), glikopeptida, daptomisin, kolistin. Adapun antibiotik yang menghalangi sintesis protein adalah rifamisin, aminoglikosida, makrolid dan ketolide, tetrasiklin dan glisilsiklin, kloramfenikol, klindamisin, streptogram, linezolid, nitrofurantoin. Sedangkan antibiotik yang menargetkan DNA atau replikasi DNA antara lain sulfa, kuinolon, metronidazol.

Kata kunci: Agen anti-bakteri; bakteri; kerja farmakologi

Article history:

Received: 5 Mei 2022

Accepted: 30 Mei 2022

Published: 30 Juni 2022



Published by :
Fakultas Kedokteran
Universitas Muslim Indonesia
Phone:
+62822 9333 0002

Address:
Jl. Urip Sumoharjo Km. 5 (Kampus II UMI)
Makassar, Sulawesi Selatan.
Email:
medicaljournal@umi.ac.id

ABSTRACT

Background: Irrational use of drugs is a general problem at all levels of health care, especially in hospitals. The unnecessary or excessive use of antibiotics in the hospital encourages the development of resistance to bacteria. There is a close relationship between the wrong use of antibiotics and the emergence of bacterial resistance that causes nosocomial infections. It is important to know the working mechanism of antibiotics, so that their administration is in accordance with the bacteria causes a disease.

Content: The mechanism of antibiotics action which are into 3 major groups, target bacterial cell walls, block the production of new proteins, and target DNA or DNA replication.

Summary: Antibiotics target bacterial cell walls are β -lactams (penicillins, cephalosporins, carbapenems, and monobactams), glycopeptides, daptomycin, colistin. Antibiotics that block protein synthesis are rifamycin, aminoglycosides, macrolides and ketolides, tetracyclines and glycilsiklin, chloramphenicol, clindamycin, streptogram, linezolid, nitrofurantoin. Antibiotics targeted DNA or DNA replication include sulfa, quinolones, metronidazole.

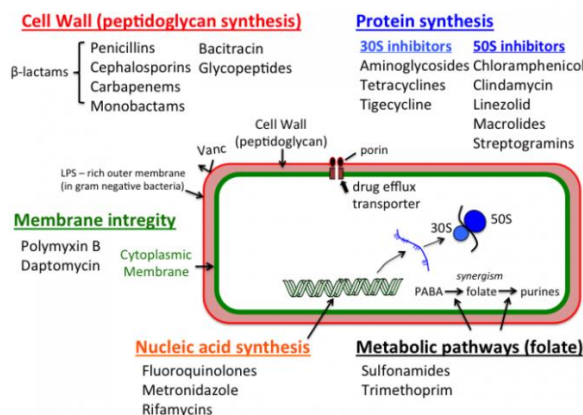
Keywords: Anti-bacterial agents; bacteria; pharmacologic actions

PENDAHULUAN

Hampir semua orang akan mengkonsumsi antibiotik paling tidak satu kali dalam hidupnya. Mulai dari nyeri menelan akibat infeksi tenggorokan, demam dengan kenaikan tanda infeksi pada pemeriksaan darah, hingga penyakit berat seperti sepsis, semua memerlukan antibiotik untuk penanganannya. Masih ada beberapa pelayanan kesehatan tidak menerapkan kriteria penggunaan antibiotik yang ditentukan WHO terutama di Indonesia.⁽¹⁾ Didukung oleh antibiotik yang dapat dibeli secara bebas tanpa resep dokter, membuat orang menggunakan antibiotik yang tidak rasional.

Penggunaan antibiotik yang tidak tepat dapat memicu resistensi yang dapat meningkatkan morbiditas, mortalitas, dan biaya kesehatan.⁽²⁾ Masalah resistensi bakteri terhadap antibiotik telah menjadi masalah internasional.⁽³⁾ Saat ini sedang digalakkan kampanye dan sosialisasi pengobatan secara rasional yang meliputi pengobatan tepat, dosis tepat, lama penggunaan yang tepat serta biaya yang tepat.^(4,5)

Untuk melindungi tubuh manusia dari bakteri patogen, sejumlah besar senyawa antimikroba telah dikembangkan yang menargetkan titik kerentanan pada bakteri. Antibiotik ini dapat dikelompokkan menjadi tiga kategori besar berdasarkan yaitu: (1) antibiotik yang menargetkan dinding sel bakteri, (2) antibiotik yang menghalangi produksi protein baru, dan (3) antibiotik yang menargetkan DNA atau replikasi DNA.^(6,7)



Gambar 1. Struktur dinding sel bakteri. Dikutip dari (8)

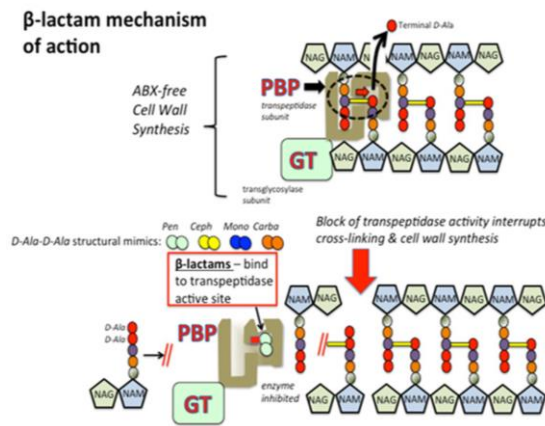
ANTIBIOTIK DENGAN KERJA TARGET DINDING SEL

Struktur dinding sel merupakan target ideal untuk agen antimikroba. Dinding sel terdiri dari zat yang disebut peptidoglikan, yang terdiri dari polimer pengulangan dari dua gula: N-asetilglukosamin dan asam N-asetilmuramin. Jika dinding sel terdiri dari polimer-polimer ini saja, itu akan sangat lemah. Namun, dalam polimer ini terdapat rantai samping peptida memanjang dari gula dan membentuk ikatan silang, satu peptida ke yang lain. Tautan silang ini sangat memperkuat dinding sel.^(6,9)

Struktur kimia peptidoglikan dalam organisme gram positif mirip dengan yang ada di gram negatif karena terdiri dari pengulangan disakarida peptida yang digabungkan melalui ikatan glikosida ke untai linier glikos, yang dihubungkan silang seperti jaring melalui batang peptida melekat pada pengulangan disakarida. Perbedaan utama antara peptidoglikan gram positif dan gram negatif melibatkan ketebalan lapisan yang mengelilingi membran plasma. Sedangkan peptidoglikan gram negatif hanya setebal beberapa nanometer, mewakili satu hingga beberapa lapisan, peptidoglikan gram positif adalah 30 - 100 nm tebal dan mengandung banyak lapisan. Hubungan silang peptidoglikan dimediasi oleh enzim bakteri yang disebut *Penicilin Binding Protein* (PBP).⁽⁹⁾ Enzim-enzim ini mengenali dua asam amino terminal dari rantai samping peptida, yang biasanya D-alanil-D-alanin, dan baik secara langsung menghubungkannya dengan peptida kedua. Rantai samping atau secara tidak langsung menghubungkannya dengan membentuk jembatan residu glisin antara dua rantai samping peptida.⁽⁶⁾ Jumlah PBP bervariasi pada bakteri yang berbeda, tetapi bakteri yang sama cenderung memiliki pola PBP yang serupa.⁽¹⁰⁾ Antibiotik yang mampu menyerang dinding sel bakteri antara lain : β -laktam, glikopeptida, daptomisin, dan colistin.^(6,8)

β-Laktam

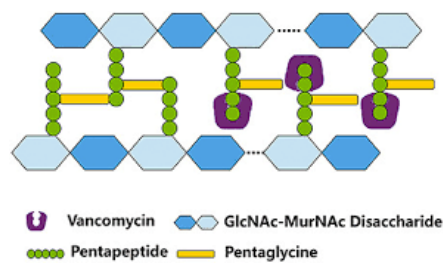
Antibiotik β-laktam dapat dipandang sebagai inhibitor PBP yang biasanya merakit lapisan peptidoglikan yang mengelilingi sebagian besar bakteri. Telah dihipotesiskan bahwa cincin β-laktam meniru bagian D-alanyl-D-alanine dari rantai samping peptida yang biasanya diikat oleh PBP, menyebabkan PBP dengan demikian berinteraksi dengan cincin β-laktam sehingga tidak terjadi sintesis peptidoglikan baru. Gangguan lapisan peptidoglikan menyebabkan lisis bakteri.^(6,11,12)



Gambar 3. Mekanisme kerja β-laktam. Dikutip dari(13)

Glikopeptida

Seperti β-laktam, glikopeptida yang dikenal dengan vancomisin dan telavancin membunuh bakteri dengan mencegah sintesis dinding sel. Mereka mengikat bagian D-alanyl-D-alanine dari rantai samping peptida dari subunit peptidoglikan prekursor. Karena sebagian besar molekul glikopeptida besar, pengikatan ini mencegah subunit diakses oleh PBP yang biasanya akan memasukkan mereka ke dalam polimer peptidoglikan yang tumbuh.^(6,14)

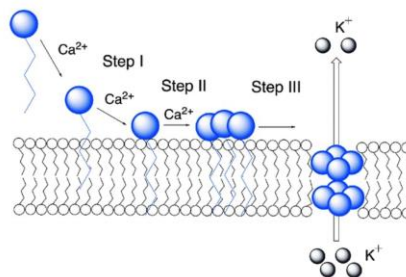


Gambar 4. Mekanisme kerja vancomisin. Dikutip dari (15)

Penyelidikan awal ke dalam aktivitas glikopeptida menunjukkan penghambatan vankomisin yang dimediasi dari penggabungan asam amino ke dalam peptidoglikan bakteri, dengan akumulasi prekursor metabolik intraseluler termasuk pentapeptida N-asetil-muramat yang terkait dengan pembawa lipid. Ini menyarankan gangguan dengan langkah transglukosilasi perakitan peptidoglikan. Selanjutnya, disimpulkan bahwa vankomisin berikatan dengan D-alanyl-D-alanine yang mengakhiri bagian pentapeptida dari lipid II, mencegah transpeptidasi melalui sekuestrasi substrat dan transglukosilasi melalui halangan sterik terkait. Pengikatan vankomisin ke pentapeptida terminasi D-alanyl-D-alanine

Lipopeptida (daptomisin)

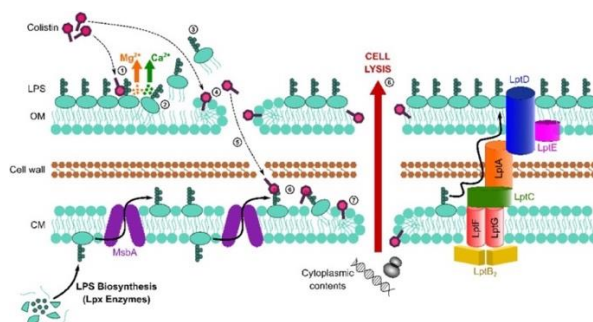
Daptomisin adalah antibiotik lipopeptida siklik. Bagian lipid dari obat ini dimasukkan ke dalam membran sitoplasma bakteri, dimana akan membentuk saluran penghantar ion. Mekanisme kerja daptomisin terdiri dari 3 tahap. Tahap 1, daptomycin mengikat membran sitoplasma dengan cara yang bergantung pada kalsium; tahap 2, daptomisin mengganggu membran sehingga terbentuk saluran; tahap 3, melalui saluran ini, memungkinkan ion keluar. pelepasan ion intraseluler ini menyebabkan kematian sel yang cepat.^(6,17)



Gambar 5. Mekanisme kerja lipopeptida. Dikutip dari (17)

Polymixin (colistin)

Colistin termasuk dalam kelompok antibiotik polymixin. Ini adalah dekapeptida siklik (bermuatan positif) dengan rantai samping asam lemak. Muatan positif memungkinkan colistin untuk mengikat molekul lipopolisakarida yang bermuatan negatif di membran luar bakteri, menggantikan ion Ca²⁺ dan Mg²⁺ yang biasanya menstabilkan lipid ini. Besarnya colistin mengganggu molekul lipopolisakarida yang biasanya padat, yang menyebabkan peningkatan permeabilitas dan pada akhirnya menyebabkan bakteri lisis.^(6,12,18)



Gambar 6. Mekanisme kerja lipopeptida. Dikutip dari (19)

Gambaran di atas menunjukkan kerja dari colistin. Colistin berikatan dengan LPS di OM (1), menggeser kation yang membentuk jembatan antara molekul LPS, yang menyebabkan destabilisasi OM (2). Sebagai konsekuensi dari melemahnya ikatan antarmolekul di lapisan tunggal LPS, LPS dilepaskan dari permukaan bakteri (3), memungkinkan kolistin untuk lebih merusak OM melalui aksi ekor lipid polimiksin (4). Ini memberi colistin akses ke periplasma, di mana colistin berinteraksi dengan LPS di CM

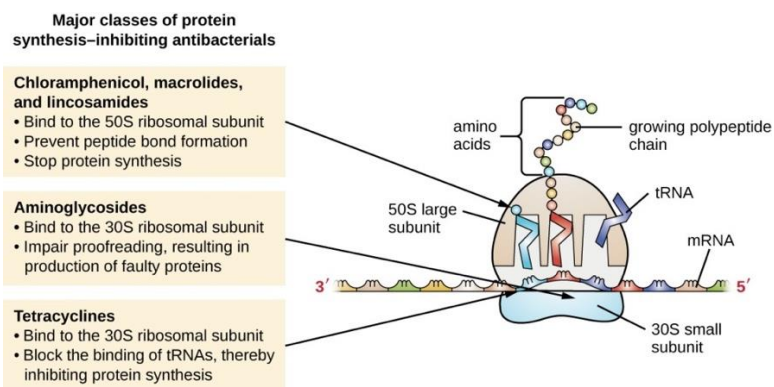
(5) yang menunggu diangkut ke OM oleh mesin LptABCDEFGH setelah disintesis di sitoplasma dan dibalik ke selebaran luar CM oleh MsbA. Seperti pada OM, kolistin yang berikatan dengan LPS menyebabkan gangguan CM (6), yang akhirnya meresap (7), yang berpuncak pada hilangnya isi sitoplasma, lisis sel dan kematian bakteri (8).^(6,12,19)

ANTIBIOTIK DENGAN TARGET KERJA MENGHAMBAT SINTESIS PROTEIN

Bakteri menggunakan protein sebagai sumber energi untuk berkembang. Sintesis protein ini dilakukan dengan menggunakan proses umum. Pertama, sejumlah bahan baku atau bahan penyusun, seperti RNA, asam amino, dan nukleosida trifosida yang mengandung energi, harus diperoleh dan tersedia di dalam bakteri. Jika kondisi ini terpenuhi, gen bakteri tempat ditranskripsi menjadi RNA oleh enzim bakteri khusus. RNA kemudian diterjemahkan menjadi protein.⁽⁶⁾

DNA dari gen bakteri akan mengalami proses transkripsi dengan membentuk molekul RNA yang disebut sebagai RNA *messenger* (mRNA) dengan bantuan enzim RNA polimerase. Ribosom mengikat dan membaca mRNA dan secara tepat memasukkan asam amino yang dikirim oleh tRNA ke dalam protein yang baru berdasarkan informasi yang didapat. Di ribosom, terjadi proses sintesis protein dari informasi yang ada dalam mRNA, suatu proses yang disebut translasi. Kompleks besar ini terdiri dari RNA ribosom (rRNA) dan protein. Ribosom bakteri 70S terbuat dari subunit 50S terdiri dari 2 molekul rRNA dan 34 protein dan sub unit 30S terdiri dari 1 molekul rRNA dan 21 protein.⁽⁶⁾

Bakteri harus terus menggunakan sumber daya yang tersedia di lingkungan mereka untuk menghasilkan bakteri baru. Sebagai contoh, protein baru terus diproduksi dalam proses yang melibatkan sintesis mRNA dari gen DNA (transkripsi) dan generasi protein selanjutnya dari templat mRNA (terjemahan). Karena proses ini sangat penting untuk pertumbuhan dan multiplikasi bakteri, mereka dapat ditargetkan oleh antibiotik.⁽⁶⁾



Gambar 8. Antibiotik penghambat sintesis protein. Dikutip dari (20)

Aminoglikosida

Aminoglikosida adalah molekul bermuatan positif yang cukup besar, meskipun masih hanya sepertiga ukuran vankomisin. Aminoglikosida memiliki aktivitas yang sangat baik terhadap bakteri gram negatif aerobik karena ukurannya dapat melewati membran luar bakteri. Sifat aminoglikosida yang bermuatan positif memungkinkan mereka untuk mengikat membran luar yang bermuatan negatif sehingga membentuk lubang dan melakukan penetrasi membran sitoplasma bakteri ke ribosom. Antimikroba ini melakukan mekanisme transportasi secara aktif yang bergantung pada energi yang membutuhkan oksigen dan kekuatan proton aktif. Untuk alasan ini, aminoglikosida bekerja buruk di lingkungan anaerob dan asam. Setiap aminoglikosida bekerja dengan mengikat subunit 30S dari ribosom bakteri, yang menyebabkan ketidakcocokan antara kodon mRNA dengan *aminoacyl*-tRNA dan pada akhirnya terjadi kesalahan translasi protein.^(6,20,21)

Makrolide

Semua makrolide terdiri dari inti siklik besar yang disebut cincin lakton makrosiklik karenanya dinamai makrolide. Cincin ini dihiasi dengan residu gula. Macrolides mengikat erat ke subunit 50S dari ribosom bakteri di lokasi yang menghalangi keluarnya peptida yang baru disintesis. Dengan demikian, makrolida berfungsi dengan cara yang mirip dengan aminoglikosida karena mereka menargetkan ribosom dan mencegah produksi protein.^(6,22)

Tetrasiklin Dan Glisilsiklin

Struktur inti dari tetrasiklin terdiri dari empat cincin enam anggota yang tergabung dan memungkinkan tetrasiklin untuk berinteraksi dengan subunit 30S dari ribosom bakteri sehingga mencegah pengikatan oleh molekul tRNA yang dimuat oleh asam amino. Dengan cara ini, sintesis protein terhambat.^(6,23,24)

Kloramfenikol

Struktur kloramfenikol memungkinkan untuk berikatan dengan subunit 50S dari ribosom dan memblokir pengikatan asam amino oleh tRNA. Kloramfenikol memiliki spektrum aktivitas yang luas terhadap berbagai kategori bakteri.^(6,25)

Lincosamid (klindamisin)

Antibiotik ini berikatan dengan subunit 50S dari ribosom bakteri dan menghambat sintesis protein. Secara teoritis, agen-agen ini harus mencegah produksi racun bakteri, dan mereka sering digunakan untuk alasan ini sebagai terapi tambahan pada sindrom syok toksik yang disebabkan oleh streptokokus atau stafilokokus. Mekanisme kerja klindamisin sangat mirip dengan makrolida. Bahkan, kerja keduanya

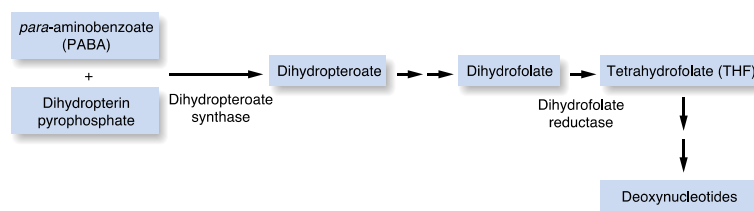
tumpang tindih. Dengan demikian, beberapa strain bakteri yang resisten terhadap eritromisin karena modifikasi ribosom juga resisten terhadap klindamisin. Kebanyakan bakteri gram negatif secara intrinsik resisten terhadap klindamisin karena membran luarnya menolak penetrasi dari obat ini.^(6,21)

ANTIBIOTIK TARGET DNA

Bakteri berkembang biak dalam upaya untuk meningkatkan kemampuan melawan pertahanan penderita dimana faktor imunitas terus berusaha untuk melawan bakteri. Penggandaan bakteri terjadi melalui mitosis, proses dimana bakteri induk membelah untuk membentuk dua sel anak yang identik. Ini membutuhkan sintesis sejumlah biomolekul penting untuk pembangunan sel anak.⁽⁶⁾

Pasokan deoksiadenosin trifosfat (dATP), deoksi guanosin trifosfat (dGTP), deoxycytidine triphosphate (dCTP), dan deoxythymidine triphosphate (dTTP) sangat penting untuk produksi molekul DNA selama replikasi DNA. Bakteri menggunakan beberapa jalur sintetis untuk memproduksi blok bangunan DNA ini.⁽⁶⁾

Tetrahydrofolate (THF) adalah kofaktor penting untuk beberapa jalur ini. Pembentukan THF dimulai dari enzim *dihydropteroate synthase* digunakan oleh *dihydropterin pyrophosphate* dan *para-aminobenzoate* (PABA) untuk menghasilkan *dihydropteroate*, yang kemudian dikonversi menjadi *dihydrofolate*. *Dihydrofolate reductase* kemudian mengubah *dihydrofolate* menjadi THF. THF diperlukan untuk sintesis akhir beberapa nukleotida. Meskipun manusia siap menyerap folat, prekursor THF, dari makanan mereka, sebagian besar bakteri tidak dapat melakukannya dan harus mensintesis kofaktor ini. Jalur sintetis ini merupakan target yang menarik untuk senyawa antimikroba.⁽⁶⁾



Gambar 9. Sintesis tetrahydrofolate pada bakteri. Dikutip dari (6)

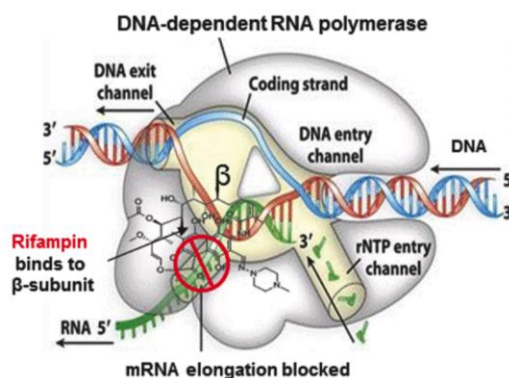
Enzim DNA polimerase bertanggung jawab untuk mereplikasi bakteri, tetapi enzim lain juga diperlukan untuk proses ini. Salah satu contoh adalah topoisomerase yang mengatur superkoil, atau memutar DNA. Struktur heliks ganda dari DNA menentukan bahwa dalam keadaan santai, itu akan mengandung 10 pasangan nukleotida per setiap putaran heliks. Namun, dengan memutar salah satu ujung DNA sambil memegang ujung lainnya tetap, seseorang dapat meningkatkan atau mengurangi jumlah pasangan nukleotida per putaran heliks, katakanlah ke 11 atau 9. Ini menghasilkan tekanan tambahan pada molekul DNA, yang diakomodasikan oleh pembentukan superkoil. Ketika ada peningkatan jumlah pasangan nukleotida per putaran heliks, superkoil dikatakan positif. Ketika ada penurunan, superkoil dikatakan negatif.⁽⁶⁾

Konsekuensi kedua dari sifat melingkar kromosom bakteri adalah bahwa setelah selesai replikasi, kedua kromosom anak akan sering saling terkait. Ini jelas menghadirkan hambatan bagi bakteri pemecah sementara ia mencoba untuk memisahkan satu kromosom ke masing-masing sel anak.⁽⁶⁾

Respon imun manusia terhadap bakteri sangat penting. Bakteri memiliki keunggulan dalam hal ini karena mereka mampu membelah dengan cepat, dalam arti tertentu, mereka terus memperkuat diri melalui replikasi cepat. Beberapa antibiotik bekerja menghalangi proses replikasi bakteri.⁽⁶⁾

Rifamisin

Rifamisin terdiri dari rifampin (juga disebut rifampisin), rifabutin, rifapentin, dan rifaximin. Rifamisin bertindak dengan menghambat RNA polimerase. Mereka bersarang jauh ke dalam terowongan DNA / RNA dari enzim ini dan, sekali bersarang di posisi ini, secara sterik memblokir perpanjangan molekul mRNA yang baru lahir.^(6,21)

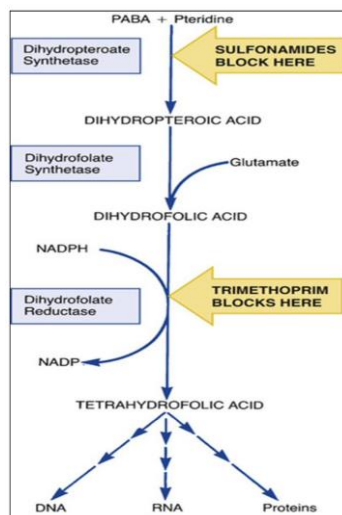


Gambar 10. Mekanisme kerja rifampin. Dikutip dari (26)

Sulfa

Trimetoprim-sulfametoksazol adalah kombinasi dari dua agen antimikroba: 54rimethoprim dan sulfametoksazol. Trimethoprim bukan obat sulfa tetapi bekerja pada jalur umum yang sama dengan obat ini. Kedua agen ini memiliki aktivitas yang kuat ketika digunakan dalam kombinasi.^(6,21)

Trimethoprim-sulfamethoxazole menghambat pertumbuhan bakteri dengan mencegah sintesis tetrahydrofolate (THF), bentuk aktif asam folat. THF adalah kofaktor penting untuk jalur yang menghasilkan deoksinukleotida, yang merupakan blok pembangun DNA. Sulfamethoxazole melakukan ini dengan meniru para-aminobenzoate (PABA) dan dengan demikian secara kompetitif menghambat enzim *dihydropteroate synthase* yang biasanya memasukkan PABA ke jalur sintesis THF. Trimethoprim, di sisi lain menghambat *dihydrofolate reductase*, yang diperlukan untuk konversi dihydrofolate menjadi THF. Dengan demikian, kedua obat ini menghambat langkah berbeda di jalur yang sama, sehingga menghambat produksi senyawa penting untuk pertumbuhan bakteri.^(6,21,27)



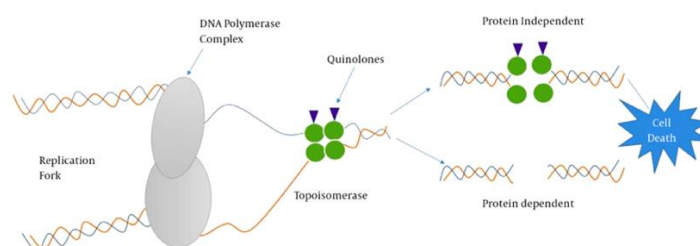
Gambar 10. Mekanisme kerja 55rimethoprim-sulfametoksazol. Dikutip dari (27)

Kuinolon

Proses replikasi DNA dan transkripsi mRNA yang terjadi selama siklus sel atau siklus pembelahan sel memerlukan bantuan topoisomerase seperti DNA gyrase (topoisomerase tipe II) untuk mengatur superkoil selama sintesis DNA. Kuinolon adalah senyawa bakterisidal yang menghambat DNA bakteri dari pelepasan dan penggandaan melalui penghambatan domain ligase topoisomerase II. Interferensi ini secara berurutan menyebabkan fragmentasi DNA sementara dan dengan mengkatalisasi bagian segmen DNA di dalam potongan sebelum menutupnya dan meskipun menyebabkan kematian sel yang cepat.^(21,28)

DNA gyrase, juga disebut topoisomerase II, terdiri dari dua subunit polipeptida (GyrA dan GyrB) dengan fungsi untuk mengatur hubungan melalui superkoil relaksasi dan dengan memasukkan superkoil positif dan negatif di antara untai ganda DNA. Subunit A (dikodekan oleh gen *gyrA*) melakukan pengikatan DNA, subunit B memediasi pengenalan superkoil negatif, dan kemudian subunit A berpartisipasi dalam reuni untai DNA.^(21,28)

Topoisomerase IV, mirip dengan topoisomerase II, terdiri dari dua subunit polipeptida (ParC dan ParE) dengan peran untuk berpartisipasi dalam memisahkan replikasi baru kromosom setelah proses replikasi. Kuinolon mengikat subunit A dari topoisomerase II dan meskipun ikut campur dalam berbagai langkah yang terlibat dalam proses replikasi DNA.^(21,28)



Gambar 11. Mekanisme kerja kuinolon. Dikutip dari (28)

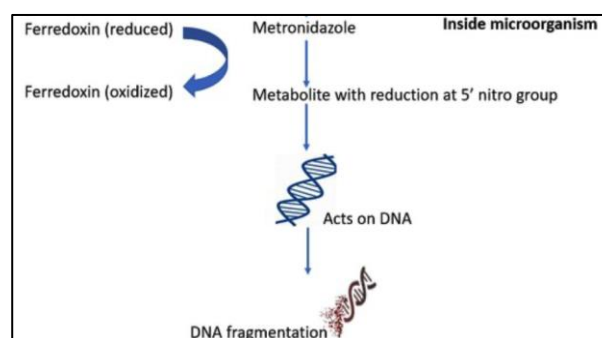
Kuinolon mengikat kompleks enzim DNA, bukan hanya menargetkan enzim saja, sehingga menghambat proses replikasi dan menyebabkan kematian sel bakteri. Ada dua tindakan dasar yang dilaporkan untuk kuinolon yang menyebabkan kematian sel, melalui penghambatan DNA dan / atau melalui aktivasi respons stres DNA bakteri.⁽²⁹⁾

Beberapa penelitian telah melaporkan bahwa pengurangan jumlah enzim yang ditargetkan mengurangi aktivitas kuinolon. Selain itu, hasil dari studi tentang kontribusi spesies oksigen reaktif (ROS) terhadap aksi bakterisidal yang dimediasi kuinolon menunjukkan bahwa kematian terutama merupakan mekanisme yang bergantung pada sintesis protein. Aktivitas bakterisidal dari kuinolon berpotensi disebabkan oleh penghambatan sintesis DNA dan respons bakteri selanjutnya melalui ekspresi protein yang diinduksi stres.⁽²⁹⁾

Tindakan kuinolon adalah menghambat aktivitas bakteri topoisomerase II. Setelah penghambatan ligasi enzim, mereka juga mengganggu fungsi katalitik enzim dengan memediasi ROS. Oleh karena itu, ini menambah toksisitas keseluruhan dari kuinolon dengan bertindak sebagai penghambat katalitik.⁽²⁹⁾

Metronidazol

Metronidazol adalah molekul kecil yang secara pasif dapat berdifusi masuk ke bakteri. Komponen penting dari strukturnya adalah gugus nitro yang memiliki lima anggota. Grup ini bila menerima elektron menjadi aktif. Sebagai bagian dari mesin metabolisme, bakteri anaerob memiliki protein transport elektron yang rendah, yang mampu menyumbangkan elektron ke grup nitro ini. Karena alasan ini, spektrum aktivitas metronidazol terbatas pada bakteri anaerob yang biasanya tumbuh pada konsentrasi oksigen yang rendah. Setelah dikurangi, kelompok nitro diperkirakan membentuk radikal bebas yang menyebabkan kerusakan pada molekul DNA dan selanjutnya kematian bakteri.^(6,21)



Gambar 11. Mekanisme kerja metronidazol. Dikutip dari (30)

KESIMPULAN

Antibiotik ini dapat dikelompokkan menjadi tiga kategori besar yaitu: (1) antibiotik yang menargetkan dinding sel bakteri, (2) antibiotik yang menghalangi sintesis protein, dan (3) antibiotik yang menargetkan DNA atau replikasi DNA.

Antibiotik yang menargetkan dinding sel bakteri adalah golongan β -laktam (penisilin, cefalosporin, karbapenem, dan monobaktam), glikopeptida, daptomisin, kolistin. Adapun antibiotik yang menghalangi sintesis protein adalah rifamisin, aminoglikosida, makrolid dan ketolide, tetrasiklin dan glisilsiklin, kloramfenikol, klindamisin, streptogram, linezolid, nitrofurantoin. Sedangkan antibiotik yang menargetkan DNA atau replikasi DNA antara lain sulfa, kuinolon, metronidazol.

Adanya pengetahuan tentang kerja antibiotik diharapkan dapat dijadikan dasar sebagai dasar pemberian antibiotik sesuai dengan bakterinya dan kerja dari antibiotiknya agar kejadian resistensi antibiotik dapat dicegah.

DAFTAR PUSTAKA

1. Negara KS. Analisis implementasi kebijakan penggunaan antibiotika rasional untuk mencegah resistensi antibiotika di RSUP Sanglah Denpasar: Studi kasus infeksi methicillin resistant *Staphylococcus aureus*. *Jurnal Administrasi Rumah Sakit Indonesia*. 2016;1(1).
2. Lestari PD, Utami ED, Suryoputri MW. Evaluasi Penggunaan Antibiotik di Bangsal Penyakit dalam RSUD Prof. Dr. Margono Soekarjo Purwokerto. *Acta Pharmaciae Indonesia*. 2017;6(1):20–8.
3. Organization WH. Promoting Rational Use of Medicine. 2005.
4. Holloway K, Dijk L van. Rational use of medicines. 2011;
5. Organization WH. Promoting rational use of medicines. WHO Regional Office for South-East Asia; 2011.
6. Hauser A. Antibiotic basics for clinicians. Lippincott Williams & Wilkins; 2018.
7. Reygaert WC. An overview of the antimicrobial resistance mechanisms of bacteria. *AIMS Microbiol*. 2018;4(3):482.
8. Clarkson WC. Basic Principles of Pharmacology. Tulane University, School of Medicine [cit 2014-2-14] Available at: http://tmedweb.tulane.edu/pharmwiki/doku.php/basic_principles_of_pharm. 2016;
9. Kapoor G, Saigal S, Elongavan A. Action and resistance mechanisms of antibiotics: A guide for clinicians. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol*. 2017;33(3):300.
10. Grayson ML, Cosgrove SE, Crowe S, Hope W, McCarthy JS, Mills J, et al. *Kucers' The Use of Antibiotics: A Clinical Review of Antibacterial, Antifungal, Antiparasitic, and Antiviral Drugs, -Three Volume Set*. CRC Press; 2017.
11. Pandey N, Cascella M. Beta lactam antibiotics. *StatPearls [Internet]*. 2020;
12. Aghapour Z, Gholizadeh P, Ganbarov K, Bialvaei AZ, Mahmood SS, Tanomand A, et al. Molecular mechanisms related to colistin resistance in *Enterobacteriaceae*. *Infect Drug Resist*. 2019;12:965.
13. Zango UU, Ibrahim M, Shawai SAA, Shamsuddin IM. A review on β -lactam antibiotic drug resistance. *MOJ Drug Des Dev Ther*. 2019;3:52–8.
14. McGuinness WA, Malachowa N, DeLeo FR. Focus: infectious diseases: vancomycin resistance in *Staphylococcus aureus*. *Yale J Biol Med*. 2017;90(2):269.
15. Hu Q, Peng H, Rao X. Molecular events for promotion of vancomycin resistance in vancomycin intermediate *Staphylococcus aureus*. *Front Microbiol*. 2016;7:1601.
16. Zeng D, Debatov D, Hartsell TL, Cano RJ, Adams S, Schuyler JA, et al. Approved glycopeptide antibacterial drugs: mechanism of action and resistance. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2016;6(12):a026989.
17. hivich A. Hypothesis: daptomycin permeabilizes membranes by forming self-assembled nanotubes. *Microbiology Independent Research journal*. 2020;7(1):59–71.
18. Calderón CB, Sabundayo BP. Antimicrobial classifications: drugs for bugs. *Antimicrobial susceptibility testing protocols*. 2007;7.
19. Sabnis A, Klöckner A, Becce M, Evans LE, Furniss RCD, Mavridou DAI, et al. Colistin kills bacteria by targeting lipopolysaccharide in the cytoplasmic membrane. *bioRxiv [Internet]*. 2019 Jan 1;479618. Available from: <http://biorxiv.org/content/early/2019/08/15/479618.abstract>
20. OpenStax CNX. OpenStax Microbiology, Microbiology. 2018.
21. Gallagher CJ, MacCougall C. Antibiotics simplified fourth edition University of California. USA: Jones Bartlett Learning. 2018;106–8.

22. Vázquez-Laslop N, Mankin AS. How macrolide antibiotics work. *Trends Biochem Sci.* 2018;43(9):668–84.
23. Shutter MC, Akhondi H. Tetracycline. 2019;
24. Markley JL, Wencewicz TA. Tetracycline-inactivating enzymes. *Front Microbiol.* 2018;9:1058.
25. Tereshchenkov AG, Dobosz-Bartoszek M, Osterman IA, Marks J, Sergeeva VA, Kasatsky P, et al. Binding and action of amino acid analogs of chloramphenicol upon the bacterial ribosome. *J Mol Biol.* 2018;430(6):842–52.
26. Cambau E, Williams DL. Anti-leprosy drugs: modes of action and mechanisms of resistance in *Mycobacterium leprae*. In: *International textbook on leprosy.* 2019.
27. Hassanein MM. Sulfonamides: far from obsolete. 2019;
28. Manzo LM, Issaka BB, Seidou I, Zanguina J. Antibiotic resistance mechanisms focusing on quinolones resistance in *Vibrio cholerae*. *Int J Infect.* 2017;4(3):e40622.
29. Pham TDM, Ziora ZM, Blaskovich MAT. Quinolone antibiotics. *Medchemcomm.* 2019;10(10):1719–39.
30. Vidushi Y, Meenakshi B. A review on HPLC method development and validation. *Res J Life Sci, Bioinform, Pharm Chem Sci.* 2017;2(6):178.