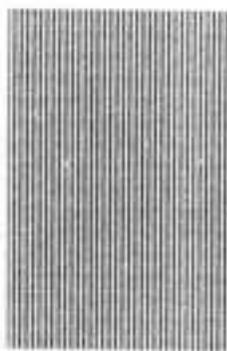


PEMAKAIAN GENTAMISIN PADA MATA

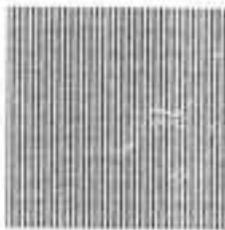


oleh :

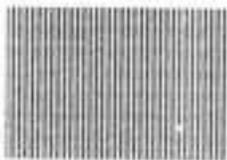
Dr. N. DHARMA KUSUMA

pembimbing :

Dr. DIANY YOGIANTORO



dibacakan pada
pertemuan ilmiah bagian
tanggal 14 September 1990.



LABORATORIUM/UPF ILMU PENYAKIT MATA
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS AIRLANGGA/
RUMAH SAKIT UMUM DAERAH Dr. SOETOMO
S U R A B A Y A.



Ucapan terima kasih kami sampaikan kepada yth :

1. Dr. Diany Yogiantoro selaku pembimbing dan kepala Program Studi yang telah membimbing dalam pembuatan makalah ini.
2. Dr. Hamzah sebagai konsultan yang telah memberikan tambahan kepustakaan dan penyegaran farmakologi.
3. Dr. Priyanto sebagai bapak asuh yang telah memberikan pengarahan dalam penyusunan makalah ini.
4. Dr. Wisnuyono Socwono sebagai kepala Lab/UPF Ilmu Penyakit Mata.
5. Para staf Lab/UPF Ilmu Penyakit Mata yang ikut membantu dalam penyusunan makalah ini.
6. Semua teman sejawat PPDS I yang telah memberikan bantuannya sehingga makalah ini dapat selesai.

DAFTAR ISI

| | HAL |
|---|-----|
| I. PENDAHULUAN | 1 |
| II. SEJARAH GENTAMISIN | 2 |
| III. STRUKTUR KIMIA | 3 |
| IV. EFEK ANTIMIKROBA | 4 |
| IV.1. MEKANISME KERJA | 4 |
| IV.2. SPEKTRUM ANTIMIKROBA | 5 |
| IV.3. RESISTENSI | 5 |
| IV.3.1. MUTASI RIBOSOME | 5 |
| IV.3.2. PENURUNAN PERMEABILITAS SEL | 6 |
| IV.3.3. MODIFIKASI ENZIM | 6 |
| V. PHARMAKOKINETIK : TOPIKAL, SUBKONJUNGTIVA, INTRA KAMERAL, INTRA VITREAL, SISTEMIK | 9 |
| V.1. PENYERAPAN OBAT | 9 |
| V.2. DISTRIBUSI | 10 |
| V.3. SEKRESI | 11 |
| VI. PHARMAKOLOGI OBAT TOPIKAL | 12 |
| VII. PENGGUNAAN OBAT | 15 |
| VIII. KOMBINASI OBAT | 21 |
| IX. INTERAKSI OBAT | 22 |
| X. EFEK SAMPING | 24 |
| XI. RINGKASAN | 27 |
| XII. PENUTUP | 28 |
| XIII. DAFTAR KEPUSTAKAAN | 29 |



PENDAHULUAN

Gentamisin merupakan antibiotika dengan spektrum yang luas. Saat ini gentamisin banyak dipergunakan dalam menanggulangi infeksi berat terutama yang disebabkan oleh kuman gram negatif pada kuman gram positif yang terbatas.

Tidak mencapai manfaat klinik yang baik obat ini sebaiknya tidak digunakan tersendiri (3,9,10,17)

Kombinasi gentamisin dengan golongan penisilin dan golongan klososporin digunakan untuk meningkatkan efek antimikrobia dari gentamisin dan mengurangi resistensi obat terhadap kuman (3,8,9)

Pemakaian gentamisin diklinik dalam bentuk topikal, suntikan konjungtiva, suntikan intramuskular/intravenous, suntikan intrakorneal, suntikan intra vitreal.

Aktivitas gentamisin dipengaruhi beberapa faktor terutama, pengaruh pH, keadaan aerobik-anaerobik atau keadaan hiperkapnia (8,10,19).

Gentamisin sangat toksik pada ginjal, dan telinga sehingga penggunaannya perlu dipantau terutama bersihan kreatinin untuk mengetahui fungsi ginjal (1,3,8,9,10,17,19).

Preparat gentamisin yang tersedia dipasaran dalam bentuk suntikan dan bentuk tetes/salep mata.

amisin tersebut dalam bentuk Gentamisin Sulfat (1,3,8,9,10).

dikatakan pemakaian obat lebih dari 2 minggu akan menimbulkan nefrotoksik (3,17).

Resistensi kuman terhadap gentamisin makin meningkat terutama pada penggunaan yang kronis atau pada pengobatan infeksi (2,3,19).

Tujuan pembuatan makalah ini karena gentamisin merupakan antibiotika berspektrum luas yang termasuk dalam formularium di Dr. Sutomo dan banyak dipergunakan dikalangan dokter praktek sehingga penulis tertarik untuk mengetahui farmakologinya sehingga resistensi dan efek samping obat dapat dihindari sedini mungkin.

II. SEJARAH GENTAMISIN

Sejak ditemukan penisilin oleh Fleming th 1928 di London adalah infeksi mikrobakteri gram positif pada umumnya dapat diobati dengan baik. Untuk mengatasi kuman gram negatif th 1943 berhasil diisolasi suatu turunan streptomyces griseus yang menghasilkan streptomisin, obat ini sangat bermanfaat diklinik (17).

Kemudian ditemukan antibiotika lain yang memiliki sifat yang mirip dengan streptomisin yaitu sifat kimia, efek antimikroba, toksisitas dan farmakokinetiknya.

Antibiotika ini kemudian kita kenal dengan golongan aminoglikosida.

Tahun 1963 gentamisin dihasilkan dengan mengisolasi dari *Micromonospora purpura* yang ditemukan oleh Weinstein (1963). Dari golongan gentamisin ini yang paling penting adalah gentamisin C1, C2, C1A.

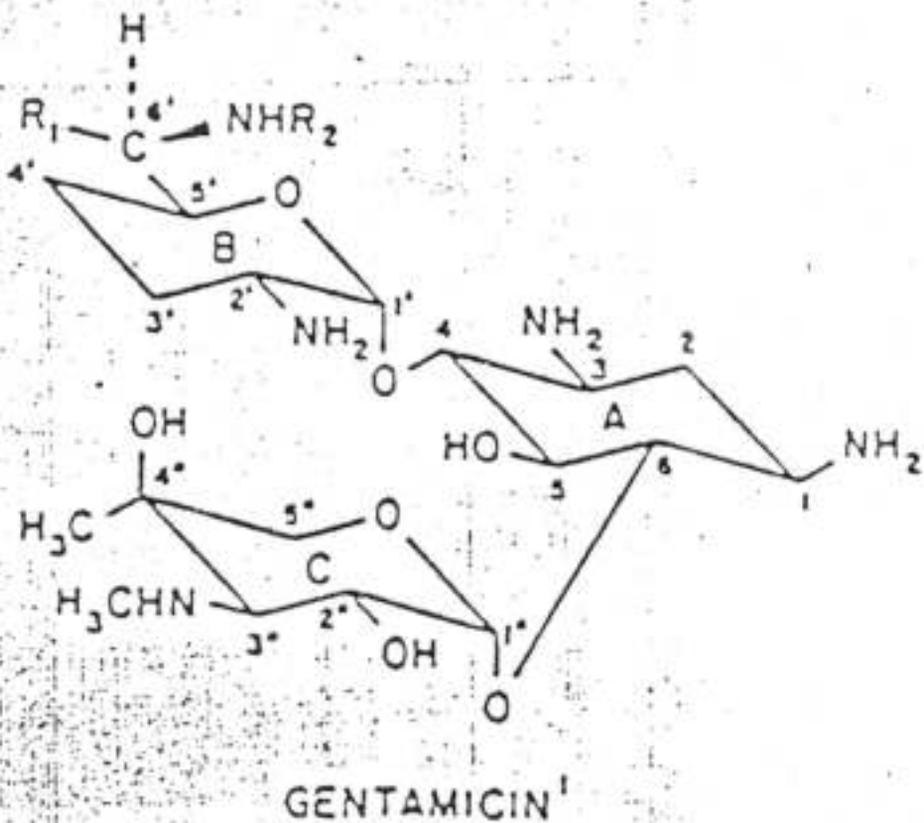
STRUKTUR KIMIA.

Gentamisin merupakan golongan aminoglikosid yang mengandung gula amino dalam ikatan glikosidik, berbentuk senyawa polihidroksi yang bersifat basa kuat dan sangat polar baik dalam bentuk bebas maupun bentuk garam dan bersifat mudah larut dalam air (17,19). Gentamisin relatif tahan panas dan stabilitasnya dapat dipengaruhi oleh suhu. Stabilitasnya cukup baik pada suhu kamar terutama dalam bentuk kering. Dalam bentuk larutan stabilitasnya rendah (17,19)

Aktivitas gentamisin dipengaruhi oleh perubahan pH dimana aktivitasnya lebih tinggi pada suasana alkali dibandingkan suasana asam (1,3,17). Perbedaan metilasi gula amino pada posisi 1 menghasilkan komponen gentamisin yang berbeda tetapi pengaruhnya terhadap aktivitas biologi tidak banyak berbeda (17,19)

Sedangkan diketahui golongan aminoglikosid ada 9 yaitu streptomisin, neomisin, kanamisin, tobramisin, paromomisin, gentamisin, sisomicin, amikasin dan netilmisin (1,3,17)

Subgolongan gentamisin yang umum adalah gentamisin A, C1, C2, C1A.



ambar 1 : Stuktur kimia dari Gentamisin.

Disalin dari Drug Evaluation, 6 th edition, 1986, p 1427.

V. EFEK ANTIMIKROBA.

a. Mekanisme kerja :

Fase I: Gentamisin bersifat bakterisidal cepat, dimana gentamisin berdifusi bebas lewat membran luar bakteri gram negatif masuk keruang periplasmik.

Transport melalui membran dalam sitoplasma membutuhkan energi. fase transport ini dapat dihambat/diblokade oleh hiperosmolar, penurunan p.H. dan keadaan yang anaerob (1,17)

Penurunan p.H. akan menyebabkan aktivitas gentamisin menurun demikian juga pada lingkungan anaerob dan hiperosmolar (1,3,17)

Fase II: Setelah masuk kedalam sel, gentamisin akan terikat

pada ribosom subunit 30s,50s dan menghambat sintesa protein (1,3,17,19). Pada fase ini mempercepat masuknya gentamisin ke dalam sel, diikuti dengan kerusakan membran sitoplasma dan disusul dengan kematian sel.

Diduga terjadi salah baca kode genetik yang mengakibatkan terganggunya sintesa protein.

Proses salah baca inilah yang diduga menyebabkan efek letal dari gentamisin (1,3,17).

b. Spektrum Antimikroba.

Pada konsentrasi 0,5-5 mg/ml gentamisin bersifat bakterisid untuk beberapa kuman gram positif dan bakteri gram negatif.

Kadar puncak rata-rata dalam serum yang dapat dicapai dengan pemberian dosis lazim perlu dipertimbangkan dalam menetapkan kepekaan mikroba tertentu terhadap antimikroba untuk penerapan klinik. Kadar puncak ini dapat pula dijadikan pedoman untuk menghindarkan efek toksik penggunaan anti mikroba diklinik (17,19)

Beberapa ahli mengatakan pedoman kepekaan mikroba terhadap gentamisin sulfat melebihi 10 mg/ml.

c. Resistensi Kuman.

Mekanisme resistensi dari kuman terhadap gentamisin melalui 3 jalan :

1. Mutasi ribosome (9,19)

Mutasi ribosome disebabkan oleh perubahan tempat aminoglikosid yang berikatan pada ribosome bakteri gram negatif cepat

kembang menjadi resisten yang tinggi terhadap streptomisin sedangkan gentamisin berikatan pada beberapa tempat subunit ribosome sehingga resistensi kuman lebih lama terjadi dibandingkan dengan streptomisin.

Resistensi dari avirulen akan cepat kembali menjadi sensitif bila gentamisin dihentikan.

2. Penurunan permeabilitas sel (9,19)

Gentamisin yang sensitif terhadap kuman gram negatif terjadi dengan 3 fase :

Fase I : gentamisin berhubungan dengan dinding sel dan melalui pori-pori membran luar secara pasif.

Fase II : tergantung dari energi dan ikatan antibiotika ke struktur membran sel untuk transport ke dalam sel.

Fase III : juga tergantung energi dan membran sel dimana gentamisin berikatan dengan ribosome.

Pemasukan obat gentamisin tergantung dari pada energi dari metabolisme aerobik. Bakteri anaerob resisten terhadap gentamisin sebab transport intraseluler terganggu oleh karena tidak adanya oksigen. Kegagalan transport intraseluler juga menutup mata rantai dengan mekanisme resistensi yang ke 3.

3. Enzim yang tidak mengaktifkan gentamisin (9,19)

Resistensi yang tinggi dari kuman enterobacteriaceae dan pseudomonas aeruginosa umumnya terjadi dari R plasmid.

Kuman yang membentuk enzim asetilasi, adenililasi dan fosforilasi yang menginaktifkan gentamisin.

enzim ini terdapat pada ruang periplasmik atau didalam sitoplasma sehingga enzim tersebut akan mencegah gentamisin untuk tidak berikatan ke ribosom.

enzim yang menginaktifkan gentamisin yang pertama adalah asetiltransferase yang mengubah gentamisin dengan asetilasi yaitu AAC 1, AAC 3, AAC 6.

enzim kedua adeniltransferase menginaktifkan gentamisin dengan adenilasi yaitu AAD 2.

enzim yang ketiga phosphotransferase yaitu APH 2 yang menginaktifkan gentamisin.

penyebaran resistensi di rumah sakit: (16)

Selama kurun waktu 20 tahun terakhir ini telah ditemukan peningkatan penyebab infeksi yang serius oleh kuman gram negatif, walaupun kuman staph. aureus masih tetap merupakan masalah.

Perubahan populasi bakteri komensal pada penderita yang dirawat di rumah sakit ditemukan perubahan dari gram positif seperti staphylokokus dan streptokokus ke golongan kuman gram negatif seperti E. coli, Pseudomonas, Klebsiella dan Proteus.

Hal ini juga terjadi pada kuman komensal di saluran pencernaan. Oleh karena kondisi tersebut maka rumah sakit adalah merupakan sumber yang kaya dengan bakteri virulen dan multi resisten, yang dengan mudah akan dipindah-pindahkan kepada penderita yang kondisinya lemah setelah operasi, trauma dan lain lain. Apabila penderita mempunyai kuman resisten, maka akan mudah dipindah secara langsung, melalui cara-cara sebagai berikut:

- kontak dengan karyawan rumah sakit, pengunjung atau penderita lain.
- permukaan kulit yang rusak.
- penggunaan alat-alat .
- kontak dengan luka operasi.

Penyebaran resistensi di masyarakat: (16)

Perkembangan resistensi di masyarakat juga terjadi cukup luas.

Ini juga disebabkan karena penggunaan antibiotika yang berlebihan dan kurang terarah.

Beberapa faktor yang dapat menyebabkan peningkatan resistensi di masyarakat adalah :

- penggunaan yang berlebihan dari satu macam antibiotika saja.
- penulisan resep antibiotika yang kurang terarah terhadap penyebabnya.
- kontak dengan penderita yang baru dirawat di rumah sakit.

Beberapa usaha dalam menanggulangi masalah resistensi dimasa mendatang adalah sebagai berikut :

Untuk menanggulangi peningkatan resistensi dikemudian hari yang akan mempersulit penanggulangan infeksi dimasa mendatang, para dokter membantu dengan beberapa usaha :

1. Pemberian resep antibiotika hanya bila dengan bakteri penyebab infeksi sudah sangat kuat.
2. Agar diusahakan identifikasi kuman penyebabnya dan tentukan kepekaannya.

3. Gunakan sedikit antibiotika. Hindarkan penggunaan antibiotika yang telah diketahui secara umum telah resisten di masyarakat.
4. Perpendek waktu pemberian antibiotika.
5. Kurangi penggunaan antibiotika profilaksis.
6. Gunakan antibiotika berspektrum sempit.
7. Patuh pada petunjuk penggunaan antibiotika.
8. Tulis antibiotika berdasarkan situasi klinik dan bukan atas permintaan penderita.

V. FARMAKO-KINETIK.

Obat-obat yang masuk ke dalam tubuh melalui berbagai cara pemberian umumnya mengalami absorpsi, distribusi dan pengikatan untuk sampai di tempat kerjanya dan menimbulkan efek. Selanjutnya dengan atau tanpa mengalami biotransformasi obat dikeluarkan dari dalam tubuh.

(3)

Dalam perjalanannya di tubuh manusia sawar sel di berbagai jaringan, umumnya obat melalui lapisan sel ini dengan menembusnya.

Membran sel terdiri dari dua lapis lemak yang membentuk fase hidrofilik di kedua membran dari fase hidrofobik diantaranya.

Molekul-molekul protein yang tertanam di kedua sisi membran atau menembus membran memberikan rupa seperti mozaik pada membran.

Molekul-molekul protein ini dapat membentuk kanal-kanal hidrofilik untuk transport air dari molekul.

Cara-cara tranport obat lintas membran ada 2 yaitu difusi pasif dan tranport aktif. Sifat-sifat fisiko-kimia obat yang menentukan cara tranport yang terjadi adalah bentuk dan ukuran molekul, kelarutan dalam air, derajat ionisasi dan kelarutan dalam lemak dari bentuk nonion (17).

Absorpsi dan distribusi dari kebanyakan obat terjadi secara difusi pasif. Mula-mula obat harus berada dalam larutan air pada permukaan membran sel, kemudian molekul obat akan melintasi membran dengan cara melarut dalam lemak membran.

Pada proses ini obat bergerak dari sisi yang kadarnya lebih tinggi ke sisi lain. Setelah keadaan mantap dicapai, kadar obat bebas di kedua sisi membran akan sama.

Membran sel merupakan membran semipermeabel. Air berdifusi melalui kanal kanal hidrofilik pada membran akibat perbedaan tekanan hidrostatik maupun tekanan osmotik

Gentamisin yang diberikan secara suntikan baik pemberian intramuskuler maupun intravenous untuk infeksi sistemik, hampir seluruhnya diserap dari dosis yang diberikan dan konsentrasi obat mencapai puncaknya dalam serum lebih kurang 30-90 menit. (1)

Konsentrasi tersebut tercapai dengan dosis 1.5-3mg/kgbb akan tetapi pada beberapa orang dosis ini bervariasi untuk mencapai konsentrasi puncak dalam serum. Obat tersebut setelah diserap kemudian akan berikatan dalam serum protein kurang dari 10 % dan didistribusikan ke cairan ekstraselluler.

Distribusi obat tersebut akan menurun pada orang gemuk sehingga

osis obat perlu ditingkatkan (1,19).

Konsentrasi dari gentamisin pada jaringan tubuh dan cairan ekstraseluler lebih rendah dibandingkan dengan konsentrasi dalam serum kecuali pada jaringan kortek ginjal.

Konsentrasi obat sangat sedikit didapatkan pada cairan vitreus dari mata dan humor akueus sehingga untuk infeksi intraokuli lebih dianjurkan pemakaian suntikan dibawah konjungtiva atau pemberian obat topikal.

Sekresi obat :(3,19)

Gentamisin dikeluarkan melalui filtrasi glomerulus secara utuh tanpa mengalami perubahan walaupun diserap pada tubulus proximal renalis. Obat-obatan ini tidak mengalami metabolisme. Lebih dari 90% dosis obat yang diberikan ditemukan kembali pada kencing tanpa mengalami perubahan dalam waktu 24 jam.

Pada orang dewasa dan anak lebih dari 6 bulan dimana fungsi ginjal sudah normal maka waktu paruh obat terdapat dalam plasma 6 jam-8jam, walaupun tiap individu ada variasinya.

Pada neonatus dengan berat badan lebih dari 2 kg,waktu paruh lebih kurang 5 jam.(3,19)

Sekresi dari gentamisin pada ginjal sangat cepat meningkat oleh karena itu diawasi pada fungsi ginjal yang menurun.

Pengaturan dosis perlu dilakukan pada penderita untuk menghindari efek samping obat yang serius.

Kelebihan gentamisin dalam serum dapat dihilangkan dengan cara hemodialisis(cuci darah).



hemodialisis(cuci darah).

Selama pemberian obat 3 s/d 5 dosis pertama yang tercapai pada bersihan plasma akan dikeluarkan 10-20% sesudah itu akan kembali seimbang. Gentamisin akan berikatan pada jaringan pada waktu lama 30-700 jam sehingga obat-obatan tersebut dapat ditemukan didalam kencing selama 20 hari sesudah pengobatan. (3,19)

VI. Farmakologi obat tetes mata.

Pemakaian obat mata dalam bentuk larutan merupakan cara umum yang dipakai pada pengobatan penyakit mata. Dan ini merupakan dasar pemikiran farmakokinetik obat pada mata.

Efek pemakaian tetes mata tergantung dari 3 faktor:(4,11)

- 1) Lamanya berada dalam kulde sak konjungtiva dan melarutnya pada prekornea tear film.
- 2) Derajat penetrasi kedalam mata.
- 3) Berapa lama hilangnya efek obat pada mata.

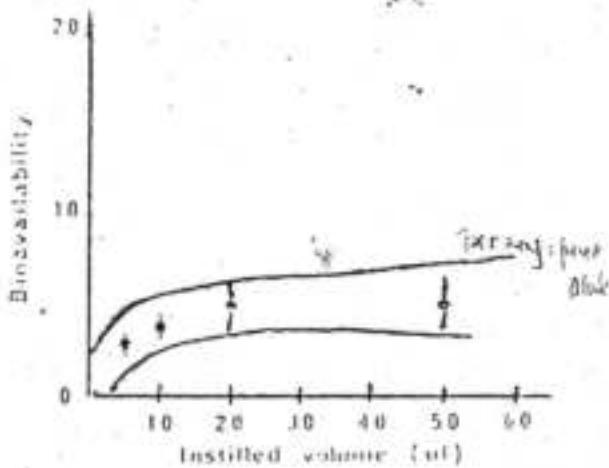
Volume normal tear film lebih kurang 7-10 microliter dan kulde sak maksimal menampung lebih kurang 30 microliter. Dimana satu tetes obat mengandung 50 microliter (11)

Tear film tebalnya 7 micrometer dan dengan mengejapkan mata maka obat-obatan tersebut akan mengalir ke duktus nasolakrimalis.

Percampuran obat dengan tear film terjadinya sangat lambat.

Peningkatan volume penetesan obat tidak akan menolong memperbesar masuknya obat kedalam mata (11,19,20).

Sehingga dengan satu tetes obat saja sudah cukup untuk maksud



gambar 2 : Hubungan volume dan konsentrasi obat dalam mata.

Disalin dari Asia Pacific Journal of Ophthalmologi Vol 1, Okt 1989, p 2.

Konsentrasi obat dalam air mata akan menurun pada waktu dilarutkan atau oleh produksi air mata yang baru.

Setiap rangsangan akan menambah pengeluaran air mata dimana obat yang diteteskan akan menghilang oleh karena ikut dilarutkan.

Obat-obat tetes mempunyai normal tonik dan pH.

Absorpsi dari obat-obatan secara topikal melalui epitel cornea sangat cepat lebih kurang 5 menit.

Untuk 2 larutan obat diberikan secara topikal sebaiknya dilakukan tersendiri dengan perbedaan waktu 5 menit.

Berbagai macam metode yang dipakai agar obat lebih lama di kuldesak : (4, 11)

1. Meningkatkan viskositas obat.
2. Mempergunakan salep mata.
3. Pemberian khusus seperti "okusert".

ngan meningkatkan viskositas maka konsentrasi obat-obat akan tetap tinggi pada air mata serta meningkatkan penetrasi obat.

obat-obat dalam bentuk salep pada fase lemak akan dilepas secara perlahan-lahan kedalam fase air dan ke air mata.

sehingga mengakibatkan konsentrasi obat pada tear film tetap tinggi untuk waktu yang lama sehingga penetrasi obat meningkat kedalam air mata.

penetrasi obat kedalam mata.

Obat-obat diserap dari air mata dengan menembus epitel kornea, yang mana kerjanya sebagai barier seleksi.

Oleh karena epitel kornea permukaannya mengandung lemak maka obat-obatan yang larut dalam lemak lebih mudah diserap dibandingkan dengan obat-obat yang tidak larut dalam lemak.

Bila obat bersifat basa pertama akan diserap di kornea, penetrasi beberapa obat tergantung dari pHnya. Bila pH obat tinggi maka penetrasi akan lebih baik dari pada pH rendah. (4,7,8,11,20)

Air mata mempunyai buffer kapasitas yang mana rupanya tidak kuat bila larutan bersifat asam diteteskan dan kembali menjadi netral setelah 5 menit. Oleh karenanya maka obat-obatan yang mendekati pH netral diteteskan paling dahulu kemudian obat yang bersifat asam 5 menit kemudian (8,11)

Kecepatan dari obat menghilang dan jarak penetrasi setelah diteteskan, konsentrasi obat pada mata mencapai puncak lebih kurang 45-60 menit dan menurun secara perlahan-lahan sesuai dengan cara penguraianya. Sebagai hasilnya maka efek obat sesuai dengan

agian logaritme dari konsentrasi obat. Bila konsentrasi obat tersebut ganda maka konsentrasi obat didalam mata juga akan ganda tetapi lamanya efek obat tidak ganda.

Saksud dari pengobatan yang dikendaki agar konsentrasi obat dipelihara pada mata tetap efektif dan ini dicapai dengan mengurangi tetesan dengan jarak waktu tertentu.

leh karena penggunaan obat bisa menyebabkan toksik pada mata maka frekuensi tetesan untuk melarutkan lebih baik tunggal atau satu kali tetesan (tidak terus menerus) dan jarak pemberian obat tetap dipertahankan sehingga didapatkan pengobatan yang efektif, dan yang paling penting memberikan penjelasan kepada penderita dalam penggunaan obat-obatan tersebut secara tepat.

struktur permeabilitas dari mata (B)

Sebagai kita ketahui bahwa struktur permeabilitas mata bervariasi. Penetrasi dari obat menembus kornea yang intake dengan jalan difusi dan ini dijelaskan dari perbedaan kelarutannya. Kornea terdiri dari epitel yang bersifat larut dalam lemak, sedangkan stroma bersifat larut dalam air sedangkan endotel kornea bersifat larut dalam lemak. Di epitel dan endotel kornea elektrolit agak sukar larut, sedangkan di stroma kornea elektrolit lebih mudah larut.

VII. PENGGUNAAN OBAT.

emberian obat secara topikal (4,8,11,18)

Pemberian obat secara topikal ini dalam bentuk tetes mata dan dalam bentuk salep mata.

Dosis obat 0,3 mg/ml. Obat tetes mata dipengaruhi oleh faktor pH, osmolaritas, stabilitas dan sterilitas dari obat. Larutan hipertonik sangat cepat diserap atau larut dalam air mata. Sedangkan obat dalam bentuk salep mata sedikit dipengaruhi oleh faktor tersebut di atas.

Bahan yang sering dipergunakan untuk salep mata adalah petroleum jelly (4,8).

Keuntungan dari salep mata: (4)

- Waktu kontak pada permukaan kornea lebih lama sehingga efeknya obat lebih lama.
- Biasanya lebih nyaman.
- Penyerapan ke dalam sakus lakrimalis lebih sedikit.
- Lebih stabil.

Keuntungan dari salep mata: (4)

- Mengganggu tajam penglihatan.
- Lebih sering menyebabkan kontak dermatitis.
- Menghambat mitosis dari sel epitel kornea.

Pemberian subkonjungtiva (4,8,11)

Digunakan untuk mendapatkan konsentrasi obat yang tinggi di dalam mata.

Dosis untuk gentamisin 20 mg, diberikan 4 mm dari limbus.

Pemberian subkonjungtiva ini dipertimbangkan hanya pada kasus-kasus dimana penetrasi obat lambat, lima belas menit sesudah suntikan dari gentamisin subkonjungtiva konsentrasi obat akan mencapai puncaknya 30 microgram/cc.

20% dari dosis obat yang diberikan ditemukan didalam air mata.

Obat terdapat dalam cairan humor akueus 0.8 mikrogram sesudah satu jam dan 0.2 mikrogram dalam 2 jam (14).

Pada binatang percobaan dengan dosis 2 mikrogram obat yang disuntikkan subkonjungtiva sangat cepat menghilang dari tempat depo.

Obat tersebut ternyata didapatkan dengan konsentrasi yang tinggi di kornea dan humor akueus sedangkan di iris didapatkan sangat

kecil. Hanya 20% dari obat yang tertinggal di tempat depo setelah

5 menit penyuntikan dan setelah 1jam obat tersebut akan hilang

sama sekali dari depo.

Waktu paruh dari obat tersebut lebih kurang 5-15 menit (12).

Sebelum suntikan subkonjungtiva diberikan anestesi lokal secara

subkonjungtiva juga untuk mengurangi rasa sakit dari suntikan

gentamisin tersebut. Pemberian lokal anestesi ini tidak mengganggu

penetrasi obat dan tidak mempengaruhi kerja dari gentamisin.

Dikatakan bahwa penambahan lokal anestesi akan sedikit meningkatkan

pH dari gentamisin (5).

Kerugian subkonjungtiva adalah :

- Penderita mengalami kecemasan/takut.
- Mengalami keradangan dan nyeri.
- Tidak menyenangkan .

Biaya agak mahal.

Kemungkinan terjadi perforasi.

Pemberian obat periokuler (4)

Suntikan periokuler melalui kulit atau konjungtiva. Efek obat lebih lama dalam bola mata. Lokasi dari obat dibawah konjungtiva atau dibawah /diluar kapsula tenon. Indikasi obat sesuai dengan suntikan subkonjungtiva.

Pemberian obat intra katedral (15)

Gentamisin dapat diberikan melalui intra katedral. Peyman menganjurkan dengan dosis 0.4-0.5 mg sedangkan Wilson menganjurkan dosis 0.2 mg.

Yamsu Budiono dkk dengan memakai larutan 2 ml yang mengandung 80 mg gentamisin diambil 0.1 cc dan diencerkan dengan larutan ringer sampai 1 cc. Jumlah yang disuntikkan kedalam bilik mata depan adalah 0.2 ml. Ini dilakukan pada penderita dengan trauma tembus kornea disertai dengan hypopion.

Pemakaian gentamisin sulfat efektif digunakan dalam bentuk suntikan intra katedral dan sebaiknya dipakai sedini mungkin karena efektifitasnya berkurang bila proses infeksi telah sampai dibadan kaca.

Pemberian obat intra vitreal (4)

Pemberian gentamisin intra vitreal biasanya dilakukan pada

Pemberian gentamisin intra vitreal biasanya dilakukan pada keadaan endophthalmitis.

Dosis gentamisin yang diberikan 125 mikrogram, 250 mikrogram, 500 mikrogram hanya dengan satu kali suntikan.

Pemberian intra vitreal ini harus dengan hati-hati atau pelan-pelan ke daerah pusat vitreus oleh karena kekuatan sembur yang memencarkan gentamisin ke retina menyebabkan kelainan-kelainan setempat yang banyak.

Dengan dosis 4 mg pada binatang percobaan menyebabkan kelainan E.R.G. dalam satu minggu, sedangkan dengan dosis 1 mg kelainan E.R.G. dalam dua minggu.

Hanya dengan dosis 0.1 mg, 3 dari 10 penderita yang mendapatkan suntikan intra vitreal tidak nampak adanya kelainan E.R.G.

Waktu paruh gentamisin intra vitreal ditemukan dalam waktu 24 jam

Pemberian obat intra muskular (9,10,19,20)

Dosis yang diberikan pada infeksi sistemik yang disebabkan oleh pseudomonas aeruginosa dan kuman-kuman batang gram negatif relatif agak tinggi. Dosis biasanya 4-5 mg/kgbb dibagi dalam 3 kali pemberian. Pada penderita yang kritis dosis bisa ditingkatkan menjadi 7-8 mg/kgbb dan selanjutnya bisa diturunkan untuk mencapai dosis pengobatan.

Bayi dan anak yang lahir prematur diberikan 5 mg/kgbb dibagi dalam 2 kali pemberian (3,9,19).

Dibagian mata pemberian obat secara intra venaus jarang diberikan dimana pemberian intra venous ini dilakukan terutama pada penderita yang mengalami septikemia dan shock yang disebabkan oleh kuman gram negatif. Dosis yang diberikan 80 mg i.v. atau tambahkan dalam botol infus selama 8 jam (3,8).

penyimpanan kornea donor.

Gentamisin juga dipergunakan untuk menyimpan kornea donor, yang ditambahkan pada media M-K dengan dosis 100 mg/ml.

Pada temperatur 23 derajat celcius gentamisin dapat membunuh 90% pseudomonas aeruginosa dalam waktu 2 jam.

Pada temperatur 4 derajat celcius melemahkan kuman stafilokokus aureus sebanyak 20% selama 2 jam dan membunuhnya 100% dalam waktu 3 jam (8).

Preparat yang tersedia dipasaran (9,20).

- Larutan steril , vial 80mg/ 2 ml
- Larutan steril 40 mg/ml dalam kemasan 1.5 ml, 3ml, 10ml.
- Larutan 10mg/ml dalam ampul 2ml untuk anak
- Salep mata 0.3%
- Tetes mata 0.3%

Preparat tetes antibiotika yang dibuat (2)

1. Tambahkan 2.0 ml gentamisin parenteral pada botol berisi 5 ml gentamisin tetes mata yang diperdagangkan.
2. Konsentrasi akhir gentamisin 14 mg/ml. (6)

II. ANTIBIOTIKA KOMBINASI.

Pemakaian gentamisin sering dikombinasikan dengan antibiotika lain untuk pengobatan oleh karena infeksi kuman tertentu.

Kombinasi pengobatan ini dipergunakan untuk :

- Mencegah resistensi antibiotika.
- Memperoleh kerja antibakteri yang sama.
- Memperluas kerja antibakteri.
- Untuk mengobati infeksi campuran.

Kombinasi obat tersebut antara lain :(2,3,17)

1. Golongan antipseudomonas penisilin (karbenisilin, tikarsilin, mezlosilin, piperasilin, azlocilin) dikombinasikan dengan gentamisin untuk infeksi berat yang disebabkan kuman pseudomonas aeruginosa. Oleh karena efek yang sinergis untuk membunuh kuman tersebut.

Dengan pemakaian kombinasi ini maka organisme yang resisten terhadap salah satu antibiotika diatas dapat diturunkan.

Akan tetapi pemakaian obat kombinasi ini tidak boleh dicampur bersama.

2. Golongan antipseudomonas aminoglikosid (gentamisin) dikombinasikan dengan golongan sefalosporin untuk infeksi berat yang disebabkan kuman kliebsiela dan pseudomonas aeruginosa. Walaupun kerjanya sinergis tetapi kombinasi obat diatas meningkatkan nefrotoksik. Misalnya terlihat pada kombinasi

gentamisin dengan sephalotin.

3. Penisilin G atau ampisilin dikombinasikan dengan gentamisin kerjanya sinergis untuk infeksi yang disebabkan kuman enterokokus terutama streptokokus faecalis, streptokokus viridans, akan tetapi menambah efek ototoksik dan nefrotoksik.
4. Kombinasi antara gentamisin dengan kloramphenikol sangat efektif terhadap kuman bakteroides fragilis.
5. Gentamicin dikombinasikan dengan penisilinase resisten penisilin (vancomycin) terutama yang dihasilkan oleh kuman-kuman stafilokokus aureus.

IX. INTERAKSI OBAT (3,9,19,20)

Kombinasi gentamisin dengan golongan penisilin/sephalosporin secara kimia perbandingannya 1:1 dalam bentuk kovalent berikatan pada aminogroup dari aminoglikosid dan group karboksi dari penisilin yang memecah cincin betalaktam dari penisilin dan aminoglikosid yang terdapat dalam darah.

Interaksi ini menyebabkan aktivitas aminoglikosid akan menurun bahkan hilang.

Interaksi obat yang ditemukan di klinik :(3,20)

1. Golongan antipseudomonas penisilin yang biasanya diberikan dalam dosis tinggi akan menyebabkan aminoglikosid inaktif-terutama gentamisin bila dicampur bersama dalam suatu larutan intravenous sehingga dalam praktiknya keadaan diatas



dihindarkan. Bila antibiotika ini diberikan sendiri sendiri kemungkinan hilangnya aktivitas aminoglikosid tidak terjadi dimana fungsi ginjal orang tersebut normal.

Bila terdapat kegagalan fungsi ginjal maka hilangnya aktivitas gentamisin akan terjadi.

Pada penderita yang mengalami kegagalan fungsi ginjal pada pemberian antibiotika kombinasi ini, bersihan kreatinin harus dipantau dan dosisnya diatur.

2. Golongan asam etakrinik .

Pemberian gentamisin bersama asam etakrinik akan meningkatkan ototoksik.

Ototoksik ini juga terjadi bila diberikan bersama obat-obatan golongan loop diuretika, seperti furosemid, bumetamid.

Kombinasi furosemid dengan gentamisin akan nampak lebih toksik pada kochlea bila dibandingkan diberikan sendiri.

Tetapi peningkatan ototoksik tidak ditunjang oleh data yang kuat. Oleh karena itu pada pemberian obat kombinasi gentamisin dengan furosemid kadar bersihan kreatinin dalam darah perlu dipantau agar dapat mengetahui gejala kelainan pada ginjal dan telinga.

3. Skeletal muskle relaksan (suksinilkoline, tubokurarin) yang menyebabkan neuromuskular block dan kerjanya akan ditingkatkan oleh gentamisin sehingga menyebabkan kelumpuhan pada alat pernapasan (respirasi).

4. Metoksi flurane yang dikombinasikan dengan gentamisin akan

meningkatkan efek toksik pada ginjal sehingga gentamisin tidak diberikan pada penderita yang mendapatkan obat anestesi ini.

5. Kombinasi obat-obatan gentamisin dengan vancomycin, amphotericin B, dikatakan meningkatkan efek toksik pada ginjal.

6. Peningkatan efek toksik pada ginjal ditemukan pada penderita yang menerima kombinasi gentamisin dengan sephalotin. Rupanya efek toksik ini lebih cenderung terdapat pada penderita yang mempunyai bakat kelainan ginjal.

X. Efek samping

1. Ototoksik : (3, 9, 10, 17, 20)

Gentamisin sistemik dapat menyebabkan ototoksik yang mengenai saraf VIII, yaitu koklear dan vestibuler.

Kelainan sel terjadi karena penumpukan dan eliminasi yang lambat dari gentamisin diperilimp dan endolimp.

Toksisitas ini sering irreverible dan bertumpuk oleh karena pengobatan dalam jangka panjang atau pengobatan yang berulang-ulang sehingga menyebabkan sel koklear dan vestibuler rusak dimana sel ini tidak bisa mengalami regenerasi.

Manifestasi klinik dari gangguan akustik termasuk tinnitus perasaan penuh pada telinga dan derajat menurunnya pendengaran dari sementara sampai permanen.

Gangguan pendengaran ini biasanya terjadi bilateral walaupun gangguan pendengaran yang unilateral juga dilaporkan.

Frekuensi kejadian gangguan akustik akibat gentamisin

sampai 25% berdasarkan pemeriksaan audiometrik (17).

Gejala dari gangguan vestibular adalah mual, muntah, vertigo, dizzenes, langkah yang berubah (lincah), nystagmus.

Evaluasi penderita dengan kelainan vestibular agak sulit oleh karena pengukuran fungsi vestibular dengan electro nystagmography jarang ditemukan kelainan pada kebanyakan penderita yang mendapatkan gentamisin.

Terjadi pada pengobatan jangka panjang (lebih 10 hari)

Faktor resiko lain yang dilaporkan adanya bakteremi, demam, kelainan dari hati, asam etakrinik .

Frekuensi gangguan vestibular dilaporkan karena pemakaian gentamicin 3-5% (3,8,9,17,19,20)

2. Nefrotoksik. (3,9,10,17,20)

Gentamisin toksik pada ginjal terutama pada tubulus renalis proximal. Dimana penyerapan terjadi di tubulus renalis proximalis dan terdapatnya penumpukan obat dalam jangka waktu lama. Konsentrasinya pada korteks ginjal 5-50 x lebih besar dari pada konsentrasi dalam plasma. (3,9,10,17,19).

Nekrosis tubulus berat ditandai dengan kenaikan kreatinin; hypokalemia, hypokalsemia.

Gangguan fungsi ginjal hampir selalu bersifat reversible karena sel tubuli renalis proximal mempunyai daya regenerasi. (3,9,10,13,17,19,).

Beratnya nefrotoksik dipengaruhi beberapa faktor:

-Kadar obat yang tinggi dalam plasma. Untuk gentamisin ka

dar puncak dalam plasma lebih dari 12-15 mcg/ml.

-insufisiensi ginjal.

-usia lanjut.

-Penggunaan bersama obat tertentu (diuritika,sephalotin, sephaloridin) meningkatkan efek toksik pada ginjal.

Potensi nefrotoksik pada gentamisin terjadi 2-3% dan 8% dari penderita kembali normal bila obat dihentikan secara dini. (17,19,20).

Dengan memantau kadar obat dalam darah faktor resiko yang dihubungkan dengan nephrotoksisitas dapat dikontrol.

3.Neuromuskular block (9,10,17,19,20)

gentamisin dapat menyebabkan neuromuskular blok walaupun sangat jarang. Dan bila terjadi bisa berlanjut menjadi paralisa flaccid progresive dan kegagalan respirasi.

Efek yang kurang baik dengan konsentrasi obat yang sangat tinggi pada neuromuskular junction. Ini dapat terjadi bila digabung bersama dengan obat skeletal muscle relaxant.

Bila terjadi blokade dapat dihilangkan dengan kalsium glukonat, kolin esterase inhibitor.(3,18)

4.Reaksi hypersensitif (17,19,20)

Reaksi hypersensitive secara kebetulan diamati pada penderita yang mempergunakan gentamisin seperti rashes, pruritus, urtikaria, exfoliatif dermatitis,drug fever, hypotensi, anaphylaktik shok.

5.Macam macam reaksi yang lain (3,9)

- Mual, muntah dan diare.
- Malabsorpsi syndrome terjadi pada pemakaian obat yang lama, blood dyskrasias.
- Headache, parestesi, tremor, periperal neuritis, arthralgia.
- Peningkatan SGOT, SGPT, LDH.

6. Pada mata (13)

Pemakaian obat secara topikal kadang kadang dapat menyebabkan keratitis punggata epitelial atau konjungtivitis pseudomembran.

I. RINGKASAN.

Gentamisin termasuk aminoglikosid yang berspektrum luas.

Dipergunakan untuk menanggulangi infeksi berat oleh kuman kuman gram negatif aerobik.

Efek antimikrobanya berikatan dengan ribosom 30 s, 50 s menghambat sintesa protein kuman.

Gentamisin sistemik untuk mencapai mata dipergunakan dosis agak tinggi sedangkan untuk infeksi pada mata lebih sering dipergunakan secara topikal, subkonjungtiva.

Pharmakokinetik gentamisin, obat diserap dengan baik dan disebarkan ke cairan ekstraseluler selanjutnya diekskresikan lewat ginjal.

Resistensi kuman terhadap gentamisin makin meningkat pada

penggunaan yang kronis atau pada pengobatan infeksi ringan.

Kombinasi gentamisin dengan penisilin atau sefalosporin untuk meningkatkan efek antimikrobiai dan mengurangi resistensi obat.

Gentamisin subkonjungtiva dan sistemik sangat toksik pada ginjal dan telinga sehingga penggunaannya perlu dipantau terutama persihan kreatinin.

Preparat gentamisin yang tersedia dipasaran dalam bentuk suntikan dan bentuk salep/ tetes mata.

Pemakaian gentamisin lebih dari dua minggu akan menimbulkan nefrotoksik.

XII. PENUTUP.

Telah dibicarakan mengenai pendahuluan, struktur kimia, efek antimikrobiai, farmakokinetik, farmakologi obat topikal, penggunaan obat, interaksi obat, efek samping obat gentamisin.

Semoga bermanfaat bagi semua.

DAFTAR KEPUSTAKAAN.

- 1 BEVAN JA, THOMSON JH : Essential of pharmacology, 3 th Edition, Los Angeles, Departement of ophthalmology California, 1983, p 605-612.
- 2 BAUM JL : Antibiotic use in ophthalmologi in Duana TD, Edition Clinical ophthalmology Vol 4, Chap 26, 1987 p 14-15.
- 3 DRUG EVALUATIONS, 6 th Edition, part 4 : American Medical Association, Chicago, 1986, p 1425-1440.
- 4 ELLIS P.F : Ocular Therapeutics And Pharmacology, 5 th Edition, Saint Louis, The CV Mosby Company, 1977, p 6-9.
- 5 ELLIS PP, RENDI MA : Efek of local anesthetics on intra ocular penetration of subconjunctival antibiotics, American Journal Ophthalmology Vol 88 , August 1979, p 160.
- 6 FEDUKOWICS HB, STENSON S : External infections of the eye, 3th Edition Appleton Century Crofts/Norwalk, Connecticut, 1985, p 93-107.
- 7 FURGIUELE FP : Ocular Penetration and toleran gentamicin, American Journal Ophthalmology, Vol 73, Sept 67, p 421-425.
- 8 HAVENER WH : Oculer Pharmacology, 5 th Edition, Sint Louis The C.V. Mosby Company, 1983, p 151-156.
- 9 KUCERS A, BENNETT MCK N : The Use of Antibiotics, 4 th Editio London, Willian Heineman Medical Books, 1987, p 619-653.

- KATZUNG BG : Basic and Clinical Pharmacology, 3 th Edition, a Lange Medical Book, 1987,p 533-537.
- Mishima S : Pharmacology of Ophthalmic Solutions,Asia Pasific Journal of Ophthalmology , Vol 1,Okt 1989 ,p 2-3.
- 2 MAURICE DM, OTA Y : The kinetics of sub conjunctival injection, Japanese,Journal,Ophthalmology Vol 22 : 1978,p 95.
- 3 SMOLIN G,THOFT RA,MD: The Cornea Scientific Foundation And Clinical Practice, 1 th Edition,Toronto,Little,Brown and Company Boston, 1983,p 159-161.
- 4 SLOAN S,PETTIP HT : Gentamicin Penetration in the Aqueous Human of Eye With Corneal Ulcer, American Journal Ophthalmology, Vol 73,1967, p 750-753.
- 5 SYAMSU BUDIONO, SOEWONO.W, H.PRIYANTO: Pemakaian Garamisin Intra katedral pada Trauma tembus Kornea, Kumpulan Makalah Kongres Nasional V, Perhimpunan Dokter Ahli Mata Indonesia, Yogyakarta,1984,hal 554-559.
- 16 USMAN CHATIB, DIWONDO SJ ,ABDUL RAHIM : Pemilihan dan Pemakaian Antibiotika dalam klinik, Jogjakarta,Yayasan Melati Nusantara dan Labnratorium Farmakologi FK Gajah Mada,Juni 1990, hal 37-41.
- 17 VINCENT HS, SULISTIA GAN : Farmako dan therapi,Edisi 3, Jakarta,Gaya Baru 1987, hal 599-610.
- 18 VAUGHAN D,ASTBURY T, : General Ophthalmology,11 th Edition Lange Medical Publications,Maurizen Asia Ltd, 1986, p 377.

WHELTON A, NEU C.H : The Aminoglycosides Microbiologis Clinical Use and Toxicology, New York, Marcel Dekker, 1982, p 12-629.

REYNOL J.EF, PRASAD A.B : Martindale The Extra Pharmacopoeia 28 th, Edition, The Pharmaceutical Pres, 1982, p 1166-1173

MILIK
PERPUSTAKAAN
"UNIVERSITAS AIRLANGGA"
SURABAYA