

Mekanisme Kerja Antibiotik

Usman Suwandi

Pusat Penelitian dan Pengembangan P.T. Kalbe Farma, Jakarta

PENDAHULUAN

Antibiotik merupakan substansi kimia yang diproduksi oleh berbagai spesies mikroorganisme (bakteri, fungi, aktinomisetes), mampu menekan pertumbuhan mikroba lain dan mungkin membinasakan. Ada berpuluh-puluh antibiotik yang berharga untuk terapi penyakit infeksi. Mereka berbeda satu sama lain dalam beberapa hal seperti sifat fisika, kimia, farmakologis, spektrum antibakteri atau mekanisme kegiatannya.

Berdasarkan toksisitasnya, antibiotik dibagi dalam 2 kelompok, yaitu antibiotik dengan aktivitas bakteriostatik bersifat menghambat pertumbuhan mikroba dan aktivitas bakterisid bersifat membinasakan mikroba lain. Antibiotik tertentu aktivitasnya dapat ditingkatkan daribakteriostatik menjadi bakterisid bila konsentrasinya ditingkatkan.

Antibiotik yang baik idealnya mempunyai aktivitas antimikroba yang efektif dan selektif serta mempunyai aktivitas bakterisid. Antibiotik yang sesuai untuk terapi penyakit infeksi pada manusia harus mempunyai sifat toksisitas selektif yaitu aktivitas gangguan pada mikroba penginfeksi lebih besar daripada gangguan pada sel hospes. Derajat toksisitas selektif tergantung pada struktur yang dimiliki sel bakteri dan manusia. Misalnya dinding sel bakteri yang tidak dimiliki oleh sel manusia, sehingga antibiotik dengan mekanisme kegiatan pada dinding sel bakteri mempunyai toksisitas selektif relatif tinggi. Toksisitas selektif rendah kurang dapat diterima, karena dapat mengganggu proses esensial sel hospes. Banyak proses esensial pada bakteri yang dipengaruhi antibiotik mempunyai kemiripan dengan proses esensial pada sel manusia, seperti sintesis protein, sehingga antibiotik tersebut juga akan dapat mengganggu proses pada sel manusia.

Antibiotik menghambat pertumbuhan mikroba dengan cara bakteriostatik atau bakterisid. Hambatan ini terjadi sebagai akibat gangguan reaksi yang esensial untuk pertumbuhan. Reaksi

ini mungkin merupakan satu-satunya jalan untuk mensintesis makromolekul seperti protein atau asam nukleat, sintesis struktur sel seperti dinding sel atau membran sel dan sebagainya.

Antibiotik tertentu dapat menghambat beberapa reaksi. Reaksi tersebut ada yang esensial untuk pertumbuhan dan ada yang kurang esensial. Penghambatan pada beberapa reaksi dapat terjadi secara langsung yaitu antibiotik langsung memblokir beberapa reaksi tersebut, namun masing-masing reaksi memerlukan konsentrasi antibiotik yang berbeda. Ketergantungan pada konsentrasi ini menggambarkan perbedaan kepekaan reaksi tersebut terhadap antibiotik. Selain itu, pengaruh antibiotik juga dapat terjadi secara tidak langsung yaitu berupa pengaruh sekunder akibat gangguan pada reaksi lain sebagai pengaruh primer. Dalam banyak hal ada kesulitan untuk membedakan gangguan tersebut primer atau sekunder. Contoh antibiotik yang mengganggu beberapa reaksi yaitu streptomisin, antara lain mempengaruhi sintesis protein, sintesis RNA & DNA, integritas membran sel dan respirasi, tetapi tidak diketahui apakah semuanya merupakan pengaruh primer atau sekunder.

Dalam beberapa hal mekanisme kegiatan antibiotik sukar diterangkan, karena beberapa alasan, seperti :

1. Kesulitan menetapkan gangguan tersebut sebagai pengaruh sekunder atau primer.
2. Kebanyakan antibiotik merupakan substansi kimia yang rumit dan sering tidak mungkin disintesis secara kimia, sehingga sulit membuat antibiotik bertanda radioaktif.
3. Reaksi esensial yang diblokir, mungkin belum diketahui dengan jelas.
4. Metabolisme organisme berbeda satu sama lain walaupun pada prinsipnya sama, sehingga mekanisme kegiatan pada satu organisme, mungkin bukan cara antibiotik tersebut menghambat pertumbuhan organisme lainnya.

Namun demikian para ahli telah berusaha menerangkan

mekanisme kerja antibiotik pada sel mikroba. Berdasarkan pengamatan mereka cara antibiotik menghambat mikroba melalui mekanisme yang berbeda.

1. Antibiotik menghambat sintesis dinding sel mikroba.
2. Antibiotik mengganggu membran sel mikroba.
3. Antibiotik menghambat sintesis protein dan asam nukleat mikroba.
4. Antibiotik mengganggu metabolisme sel mikroba.

ANTIBIOTIK PENGHAMBAT SINTESIS DINDING SEL MIKROBA

Ada antibiotik yang merusak dinding sel mikroba dengan menghambat sintesis enzim atau inaktivasi enzim, sehingga menyebabkan hilangnya viabilitas dan sering menyebabkan sel lisis. Antibiotik ini meliputi penisilin, sefalosporin, sikloserin, vankomisin, ristosetin dan basitrasin. Antibiotik ini menghambat sintesis dinding sel terutama dengan mengganggu sintesis peptidoglikan.

Dinding sel bakteri menentukan bentuk karakteristik dan berfungsi melindungi bagian dalam sel terhadap perubahan tekanan osmotik dan kondisi lingkungan lainnya. Di dalam sel terdapat sitoplasma dilapisi dengan membran sitoplasma yang merupakan tempat berlangsungnya proses biokimia sel. Dinding sel bakteri terdiri dari beberapa lapisan. Pada bakteri gram positif struktur dinding selnya relatif sederhana dan gram negatif relatif lebih kompleks.

Dinding sel bakteri gram positif tersusun atas lapisan peptidoglikan relatif tebal, dikelilingi lapisan *teichoic acid* dan pada beberapa species mempunyai lapisan polisakarida. Dinding sel bakteri gram negatif mempunyai lapisan peptidoglikan relatif tipis, dikelilingi lapisan lipoprotein, lipopolisakarida, fosfolipid dan beberapa protein.

Peptidoglikan pada kedua jenis bakteri merupakan komponen yang menentukan rigiditas pada gram positif dan berperan pada integritas gram negatif. Oleh karena itu gangguan pada sintesis komponen ini dapat menyebabkan sel lisis dan dapat menyebabkan kematian sel. Antibiotik yang menyebabkan gangguan sintesis lapisan ini aktivitasnya akan lebih nyata pada bakteri gram positif. Aktivitas penghambatan atau membina-sakan hanya dilakukan selama pertumbuhan sel dan aktivitasnya dapat ditiadakan dengan menaikkan tekanan osmotik media untuk mencegah pecahnya sel. Bakteri tertentu seperti mikobakteri dan halobakteria mempunyai peptidoglikan relatif sedikit, sehingga kurang terpengaruh oleh antibiotik grup ini.

Sel selama mensintesis peptidoglikan memerlukan enzim hidrolase dan sintetase. Untuk menjaga sintesis supaya normal, kegiatan kedua enzim ini harus seimbang satu sama lain. Biosintesis peptidoglikan berlangsung dalam beberapa stadium dan antibiotik pengganggu sintesis peptidoglikan aktif pada stadium yang berlainan. Sikloserin terutama menghambat enzim *racemase* dan sintetase yang berperan dalam pembentukan dipeptida. Vankomisin bekerja pada stadium kedua diikuti oleh basitrasin, ristosetin dan diakhiri oleh penisilin dan sefalosporin yaitu menghambat transpeptidase.

Perbedaan antara sel mamalia dan bakteri yaitu dinding sel

luar bakteri tebal dengan membran sel menentukan bentuk sel dan memberi ketahanan terhadap tekanan osmotik. Karena struktur dinding sel mamalia tidak sama dengan dinding sel bakteri, maka antibiotik yang mempunyai aktivitas mengganggu sintesis dinding sel mempunyai toksisitas selektif sangat tinggi. Oleh karena itu antibiotik tipe ini merupakan antibiotik yang sangat berharga.

ANTIBIOTIK PENGANGGU MEMBRAN SEL

Di bawah dinding sel bakteri adalah lapisan membran sel lipoprotein yang dapat disamakan dengan membran sel pada manusia. Membran ini mempunyai sifat permeabilitas selektif dan berfungsi mengontrol keluar masuknya substansi dari dan ke dalam sel, serta memelihara tekanan osmotik internal dan ekskresi *waste products*. Selain itu membran sel juga berkaitan dengan replikasi DNA dan sintesis dinding sel. Oleh karena itu substansi yang mengganggu fungsinya akan sangat lethal terhadap sel. Beberapa antibiotik yang dikenal mempunyai mekanisme kerja mengganggu membran sel yaitu antibiotik peptida (polimiksin, gramisidin, sirkulin, tirosidin, valinomisin) dan antibiotik *polyene* (amphoterasin, nistatin, filipin).

Membran sel merupakan lapisan molekul lipoprotein yang dihubungkan dengan ion Mg. Sehingga agen *chelating* yang berkompetisi dengan Mg selama pembentukan membran, dapat meningkatkan permeabilitas sel atau menyebabkan sel lisis. Beberapa antibiotik bersatu dengan membran dan berfungsi sebagai ionophores, yaitu senyawa yang memberi jalan masuknya ion abnormal. Proses ini dapat mengganggu biokimia sel, misalnya gramicidin. Polimiksin dapat merusak membran sel setelah bereaksi dengan fosfat pada fosfolipid membran sel. Sehingga polimiksin lebih aktif terhadap bakteri gram negatif daripada gram positif yang mempunyai jumlah fosfor lebih rendah.

Antibiotik *polyene* hanya bekerja pada fungi tetapi tidak aktif pada bakteri. Dasar selektivitas ini, karena mereka bekerja berkaitan dengan sterol yang ada pada membran fungi dan organisme yang lebih tinggi lainnya. Secara *in vitro* *polyene* dapat menyebabkan hemolisis, karena diduga membran sel darah merah mengandung sterol sebagai tempat aktivitas antibiotik *polyene*. Amfoterisin B juga dapat digunakan untuk infeksi sistemik tetapi sering disertai efek samping anemia hemolitik. Kerusakan membran sel dapat menyebabkan kebocoran sehingga komponen-komponen penting di dalam sel seperti protein, asam nukleat, nukleotida dan lain-lain dapat mengalir keluar. Diduga struktur membran ini ada pada mamalia, oleh karena itu antibiotik ini mempunyai toksisitas selektif relatif kecil dibanding antibiotik yang bekerja pada dinding sel bakteri, sehinggalah dalam penggunaan sistemik antibiotik ini relatif toksik; untuk mengurangi toksisitasnya dapat digunakan secara topikal.

ANTIBIOTIK PENGHAMBAT SINTESIS PROTEIN DAN ASAM NUKLEAT

Penghambatan sintesis protein dapat berlangsung di dalam ribosom. Berdasarkan koefisien sedimentasinya, ribosom dikelompokkan dalam 3 grup.

- 1) Ribosom 80s, terdapat pada sel eukariot. Partikel ini terdiri

dari subunit 60s dan 40s.

2) Ribosom 70s, didapatkan pada sel prokariot dan eukariot. Partikel ini terdiri dari subunit 50s dan 30s.

3) Ribosom 55s, hanya terdapat pada mitokondria mamalia dan menyerupai ribosom bakteri baik fungsi maupun kekekaannya terhadap antibiotik.

Untuk memelihara kelangsungan hidupnya, sel mikroba perlu mensintesis protein yang berlangsung di dalam ribosom bekerja sama dengan mRNA dan tRNA; gangguan sintesis protein akan berakibat sangat fatal dan antimikroba dengan mekanisme kerja seperti ini mempunyai daya antibakteri sangat kuat. Antibiotik kelompok ini meliputi aminoglikosid, makrolid, linkomisin, tetrasiklin, kloramfenikol, novobiosin, puromisin.

Penghambatan biosintesis protein pada sel prokariot ini bersifat sitostatik, karena mereka dapat menghentikan pertumbuhan dan pembelahan sel. Bila sel dipindahkan ke media bebas antibiotik, mereka dapat tumbuh kembali setelah antibiotik berkurang dari sel kecuali streptomisin yang mempunyai aktivitas bakterisid. Pengaruh zat ini terhadap sel eukariot diperkirakan sitotoksik. Beberapa penghambat ribosom 80s seperti puromisin dan sikloheksimid sangat toksik terhadap sel mamalia, oleh karena itu tidak digunakan untuk terapi, sedang tetrasiklin mempunyai toksisitas relatif kecil bila digunakan oleh orang dewasa. Tetrasiklin menghambat biosintesis protein yang terdapat pada ribosom 80s dan 70s. Erytromisin berikatan dengan ribosom 50s. Streptomisin berikatan dengan ribosom 30s dan menyebabkan kode mRNA salah dibaca oleh tRNA, sehingga terbentuk protein abnormal dan non fungsional.

Asam nukleat merupakan bagian yang sangat vital bagi perkembangbiakan sel. Untuk pertumbuhannya, kebanyakan sel tergantung pada sintesis DNA, sedang RNA diperlukan untuk transkripsi dan menentukan informasi sintesis protein dan enzim. Ada beberapa jenis RNA yaitu t-RNA, r-RNA, m-RNA, masing-masing mempunyai peranan pada sintesis protein. Begitu pentingnya asam nukleat bagi sel, maka gangguan sintesis DNA atau RNA dapat memblokir pertumbuhan sel. Namun antimikroba yang mempunyai mekanisme kegiatan seperti ini pada umumnya kurang selektip dalam membedakan sel bakteri dan sel mamalia. Antimikroba ini umumnya bersifat sitotoksik terhadap sel mamalia. Sehingga penggunaan antimikroba jenis ini harus hati-hati dan selektip yaitu yang sifat sitotoksiknya masih dapat diterima. Seperti asam nalidiksik dan rifampisin, karena aktivitasnya sangat kuat dalam menghambat pertumbuhan, maka antimikroba dengan mekanisme seperti ini sering digunakan sebagai anti-tumor.

Antimikroba yang mempengaruhi sintesis asam nukleat dan protein mempunyai mekanisme kegiatan pada tempat yang berbeda, antara lain .

1. Antimikroba mempengaruhi replikasi DNA, seperti bleomisin, phleomisin, mitomisin, edeine, porfiromisin.
2. Antimikroba mempengaruhi transkripsi, seperti aktinomisin, krrmomisin, ekonomisin, rifamisin, korisepin, streptolidigin.
3. Antimikroba mempengaruhi pembentukan *aminoacyl-tRNA*, seperti borrelidin.
4. Antimikroba mempengaruhi translasi, antara lain kloram-

fenikol, streptomisin, neomisin, kanamisin, karbomisin, crytromisin, linkomisin, fluidic acid, tetrasiklin.

Antimikroba yang mempengaruhi sintesis protein dan asam nukleat, mayoritas aktif pada bagian translasi dan di antara mereka banyak yang berguna dalam terapi. Karena mekanisme translasi antara sel bakteri dan sel eukariot berbeda, maka mungkin mereka memperlihatkan toksisitas selektip.

PENUTUP

Mekanisme kegiatan antara antibiotik yang satu dengan yang lain dapat berbeda. Selain gangguan pada dinding sel, membran, sintesis protein dan asam nukleat, beberapa antimikroba seperti sulfonamid, trimetoprim, PAS dan sulfon juga memperlihatkan mekanisme kerja menghambat metabolisme sel. Dengan mekanisme terakhir tersebut, antimikroba mempunyai aktivitas bakteriostatik. Antimikroba sulfonamid dan sulfa terutama aktif terhadap mikroba yang mensintesis asam folat bagi kelangsungan hidupnya dengan cara berkompetisi dengan asam amino benzoat (PABA), sedang trimetoprim bekerja menghambat enzim dihidrofolat reduktase; enzim ini berfungsi mengubah asam dihidrofolat menjadi asam tetrahidrofolat sebagai bentuk aktif asam folat. Selain itu beberapa antimikroba menghambat konsumsi oksigen mikroba. Namun antimikroba ini mempunyai toksisitas selektip relatif kecil.

Antimikroba yang mempunyai mekanisme kerja menghambat pembentukan dinding sel mempunyai selektivitas lebih besar dan toksisitas relatif lebih rendah dibandingkan antimikroba penghambat sintesis asam nukleat. Dan yang perlu diperhatikan, kalau suatu antimikroba dinyatakan mempunyai mekanisme kegiatan tertentu, itu bukan berarti antimikroba tersebut hanya bekerja dengan cara tersebut, tetapi mungkin juga dapat aktif dengan mekanisme yang lain. Karena dalam proses biokimia, reaksi yang satu erat berhubungan dengan reaksi yang lain, maka pengaruh suatu reaksi dapat menimbulkan pengaruh pada reaksi yang lain. Itulah salah satu kesulitan untuk menentukan apakah gangguan tersebut merupakan efek primer atau efek sekunder. Sebagai contoh, aktivitas antibiotik streptomisin mempengaruhi sintesis protein, sintesis RNA & DNA, integritas membran sel dan respirasi. Bahkan ada yang mengusulkan, streptomisin memperlihatkan pengaruhnya pada 14 sistem biokimia yang berbeda.

KEPUSTAKAAN

1. Franklin TJ, Snow .GA. Biochemistry of antimicrobial action. 2nd ed. London: Chapman & Hall. 1975: 22-138.
2. Gan VHS. Antimikroba. Dalam: Farmakologi dan Terapi, 2nd ed. Bagian Farmakologi FKUI, Jakarta. 1980: 443-61

3. Garrod LP, Lambert HP, O'Grady F. Antibiotics and chemotherapy. 5th ed. 123-36. New York: Churchill Livingstone. 1981: 251-61
4. Sande MA, Mandell GL. Chemotherapy of microbial diseases. In: Goodman Pharmacological Basis of Therapeutics. 5th ed. New York: McMillan Publ. Co. Inc. 198. p. 1080-1105.
5. Snow GA. Mechanisms of action of antibiotics. In: Pharmaceutical Microbiology. Hugo WB, Russell AD (eds). Blackwell Scient. Publ. 1977. p. 123-36.
6. Weinstein L. Chemotherapy of microbial diseases. In: Goodman & Gillman's. Pharmacological Basis of Therapeutics. 5th ed. New York: McMillan and Gillman's Publ. Co. Inc. 198. p. 1090-1112.
7. Zahner H, Maas WK. Biology of antibiotics. New York: Springer - Verlag. 1972; 62-69

