

Antibiotik Golongan Fluorokuinolon: Manfaat dan Kerugian

Fluoroquinolones Antibiotics: Benefit and Side Effects

Mariana Raini

Pusat Penelitian dan Pengembangan Biomedis dan Teknologi Dasar Kesehatan, Badan Litbangkes, Kemenkes RI, Jl. Percetakan Negara No.23A Jakarta 10560, Indonesia
Korespondensi Penulis: mariana_raini@yahoo.com

Submitted: 14-12-2015, Revised: 13-04-2016, Accepted: 30-09-2016

Abstrak

Fluorokuinolon merupakan suatu antibiotik berspektrum lebar yang digunakan secara luas untuk terapi berbagai infeksi, mulai dari infeksi saluran urin hingga antraks. Selama tahun 2012 sampai 2014, siprofloksasin, salah satu golongan fluorokuinolon, merupakan antibiotik ketiga yang paling banyak diresepkan baik di Puskesmas maupun di Rumah Sakit di Indonesia. Fluorokuinolon bersifat toksik mempunyai efek samping yang lebih berat dari antibiotik lain, menimbulkan kerusakan permanen bahkan kematian jika tidak digunakan secara tepat. Tujuan penelitian ini adalah untuk mengkaji manfaat dan kerugian antibiotik fluorokuinolon sehingga dapat memberikan informasi kepada masyarakat dan instansi terkait tentang penggunaan antibiotik ini. Metoda yang digunakan adalah melakukan kajian literatur dari jurnal nasional dan internasional tentang manfaat dan efek samping antibiotik fluorokuinolon. Kajian ini menguraikan tentang jenis fluorokuinolon, penggunaan, mekanisme kerja, efek samping, dan resistensi. Hasil: Fluorokuinolon mempunyai rentang keamanan yang sangat sempit dan sering tidak dipatuhi. Obat ini aman dalam dosis rendah dan penggunaan singkat namun untuk dosis tinggi atau pemakaian waktu lama dapat menimbulkan efek samping. Efek samping yang ditimbulkan adalah gangguan pencernaan, gangguan SSP, gangguan ginjal, gangguan penglihatan, gangguan kulit, gangguan hati, atrofi dan tendinitis, gangguan kardiovaskular, gangguan hematologi, reaksi imunologi, gangguan metabolik, dan teratogenik. Kesimpulan: Oleh karena efek samping yang ditimbulkan, penggunaan fluorokuinolon harus dilakukan secara sangat hati-hati, hanya digunakan untuk infeksi berat yang mengancam kehidupan, *Multi Drug Resistance* atau gagal terapi dengan antibiotik lain atau infeksi bakteri yang mempunyai respons baik dengan fluorokuinolon.

Kata kunci: antibiotik, fluorokuinolon, penggunaan, efek samping

Abstract

Fluoroquinolones are broad spectrum antibiotics used widely to treat many infections, from urinary tract infections to anthrax. In 2012 – 2014, ciprofloxacin, one of the family of fluoroquinolones was the third most widely prescribed both in hospitals and Primary Health Cares in Indonesia. Fluoroquinolones are toxic and have more side effects than other antibiotics, if they are not used accordingly. It can cause permanent injuries and even death. The aim of this study is to review the benefits and side effects of fluoroquinolone antibiotics therefore it can give the information to people and relevant institution in the used of fluoroquinolone antibiotic. The method used is to review literatures of fluoroquinolone antibiotic from national and international journal regarding the benefits and the side effects fluoroquinolone antibiotic. The study describes list of fluoroquinolones antibiotic, use, mechanism, side effects, resistance. Results: Fluoroquinolones have very narrow safety profile, that is rarely obeyed. They are safe in the low doses and short course but for long treatment or high doses, can cause the side effects. The side effects of fluoroquinolones are gastrointestinal disturbance, CNS toxicity, kidney injury, visual effects, skin reactions, liver injury, atrophy and tendinitis, cardiac toxicity, hematologic syndrome, immune reactions, metabolic syndrome, teratogenicity. Conclusion: Because of the side effects, fluoroquinolone, must be used carefully, it should only be perscribed for severe life-threatening, Multi Drug Resistance or failed treatment with other antibiotics or to treat bacterial infection that has good response with fluoroquinolones.

Key words: antibiotic, fluoroquinolones, use, side effects

Pendahuluan

Fluorokuinolon merupakan suatu antibiotik berspektrum lebar yang digunakan secara luas untuk terapi infeksi saluran pernafasan, saluran kemih, infeksi intraabdominal, infeksi tulang dan sendi, kulit dan jaringan lunak, dan beberapa infeksi lainnya.¹ Pada tahun 2011, di Amerika Serikat, antibiotik fluorokuinolon digunakan oleh sekitar 23,1 juta² pasien rawat jalan (70% diantaranya adalah siprofloksasin, 28% levofloksasin) dan 3,8 juta pasien rawat inap (diantaranya 63% levofloksasin, 28% siprofloksasin).^{2,3} Meskipun demikian, pada tahun 2011, di Amerika Serikat kedua antibiotik tersebut mendapat lebih dari 2000 tuntutan hukum karena efek samping yang ditimbulkan.⁴

Di Indonesia penggunaan antibiotik fluorokuinolon diantaranya siprofloksasin cukup tinggi. Selama tahun 2012 sampai 2014, siprofloksasin merupakan antibiotik ketiga yang paling banyak digunakan baik di Puskesmas maupun di Rumah Sakit.⁵ Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) tahun 2013 mengungkapkan proporsi penduduk Indonesia yang menyimpan antibiotik di rumah sekitar 10% dan 86,1% di antaranya diperoleh tanpa resep.⁶ Antibiotik di antaranya siprofloksasin banyak digunakan masyarakat untuk swamedikasi. Praktisi kesehatan dan masyarakat banyak menggunakan siprofloksasin karena nyaman digunakan, hanya satu atau dua kali sehari, sehingga antibiotik ini cepat populer.

Salah satu masalah dalam obat ini adalah penggunaan yang berlebihan. Penelitian yang dilakukan pada pusat-pusat kesehatan di Amerika Serikat menunjukkan sekitar 31% pemberian fluorokuinolon tidak diperlukan.⁷ Penelitian yang dilakukan di rumah sakit pendidikan di Perancis menunjukkan, 51% peresepan fluorokuinolon tidak sesuai dengan pedoman institusi.⁸ Seperti obat-obat pada umumnya, antibiotik di antaranya golongan fluorokuinolon dapat memberikan efek samping yang serius, dan sebagian efek samping tersebut baru terlihat jelas setelah digunakan beberapa ribu orang. Beberapa antibiotik fluorokuinolon telah ditarik dari peredaran karena mempunyai efek samping yang serius, di antaranya temafloksasin (1992), gatifloksasin (2006), dan travofloksasin (1999).⁹

Artikel ini bertujuan untuk mengkaji literatur yang berkaitan dengan manfaat dan kerugian/efek samping antibiotik fluorokuinolon yang mencakup kegunaan, mekanisme kerja, farmakokinetik, efek samping, resistensi, dan lain-lain sehingga dapat memberikan informasi

kepada masyarakat dan instansi terkait tentang penggunaan obat ini.

Metode

Kajian ini merupakan *assessment* laporan atau artikel penelitian antibiotik fluorokuinolon yang telah dipublikasikan di berbagai jurnal ilmiah. Kajian dilakukan hanya pada artikel dengan publikasi mulai tahun 2006 dan jumlah artikel yang dikaji adalah 52. Artikel penelitian yang dikaji mencakup jenis, mekanisme kerja, efek samping, resistensi, dan lain lain.

Hasil

Tinjauan Pustaka

Perkembangan Antibiotik Fluorokuinolon

Pada tahun 1963, diperkenalkan asam nalidixat yang merupakan generasi pertama kuinolon dan dihasilkan dari sintesa obat antimalaria klorokuin. Kuinolon dan derivatnya tidak terabsorpsi dengan baik dan mempunyai spektrum sempit.¹⁰ Pada tahun 1980, dengan penambahan atom fluor pada molekul kuinolon dihasilkan siprofloksasin yang merupakan generasi pertama fluorokuinolon atau generasi kedua dari kuinolon. Obat ini mempunyai aktivitas terhadap gram positif yang tinggi dan lebih kuat melawan *Enterobacteriaceae*, dan mempunyai spektrum lebih lebar. Sejak tahun 1980-an, generasi lebih baru dikembangkan sehingga diperoleh fluorokuinolon yang mempunyai aktivitas baik melawan gram negatif dan gram positif. Levofloksasin, merupakan fluorokuinolon generasi ketiga mempunyai aktifitas yang lebih luas mencakup gram positif dan patogen *atypical*. Sedangkan trovafloksasin merupakan fluorokuinolon generasi keempat yang mempunyai aktifitas paling kuat melawan anaerob dan spektrum paling lebar di antara fluorokuinolon.¹¹ Moxifloksasin dan gatifloksasin yang merupakan generasi keempat, mempunyai aktivitas melawan *Mycobacterium tuberculosis* lebih kuat dibandingkan dengan siprofloksasin atau levofloksasin.¹² Indikasi antibiotik fluorokuinolon dapat dilihat pada tabel 1.

Mekanisme Kerja

Fluorokuinolon bekerja menghambat *topoisomerase* II (DNA gyrase) dan *topoisomerase* IV yang diperlukan oleh bakteri untuk replikasi DNA. Obat ini membentuk ikatan kompleks dengan masing-masing enzim ini

Tabel 1. Indikasi Penggunaan Antibiotik Fluorokuinolon

Indikasi	Jenis Fluorokuinolon
Infeksi saluran urin tidak komplikasi	Asam nalidixat, sinoksasin, norfloksasin, lomefloksasin, enoksasin, ofloksasin, siprofloksasin, levofloksasin, gatifloksasin, trovafloksasin
Infeksi saluran urin dengan komplikasi dan <i>pyelonephritis</i>	Norfloksasin, lomefloksasin, enoksasin, ofloksasin, siprofloksasin, levofloksasin, gatifloksasin
Infeksi saluran pernafasan bawah	Lomefloksasin, ofloksasin, siprofloksasin, trovafloksasin
Infeksi kulit dan jaringannya	ofloksasin, siprofloksasin, levofloksasin, trovafloksasin
Infeksi ureter dan serviks	Norfloksasin, enoksasin, ofloksasin, siprofloksasin
Infeksi gonokokkus	gatifloksasin, trovafloksasin
Infeksi ureter dan serviks klamidia dan gonokokkus	Ofloksasin dan trovafloksasin
Infeksi tulang dan sendi, bakteri gram negatif	Siprofloksasin
Diare karena infeksi bakteri	Siprofloksasin
Infeksi <i>typhus</i>	Siprofloksasin
Infeksi prostat	Norfloksasin, ofloksasin, trovafloksasin
Akut sinusitis	Siprofloksasin, levofloksasin, gatifloksasin, moksifloksasin, trovafloksasin
Bronkhitis kronik	Levofloksasin, sparfloksasin, gatifloksasin, moksifloksasin, trovafloksasin
Pneumonia	Levofloksasin, sparfloksasin, gatifloksasin, moksifloksasin, trovafloksasin
Infeksi intra-abdominal	Trovafloksasin
Infeksi genekologi dan pelvis	Trovafloksasin
Infeksi penumonia nasokomial	Trovafloksasin

dan DNA bakteri. Hambatan ini menghasilkan efek sitotoksik dalam sel target.^{1,13,14} Beberapa fluorokuinolon aktif melawan *dormant* dan bakteri bereplikasi.^{11,14} Mekanisme kerja dari fluorokuinolon termasuk siprofloksasin berbeda dengan antimikroba lainnya seperti beta laktam, makrolida, tetrasiklin atau aminoglikosida. Oleh karena itu, organisme resisten terhadap antibiotik-antibiotik tersebut dapat masih sensitif dengan siprofloksasin.^{11,14}

Farmakokinetik

Fluorokuinolon cepat diabsorpsi di saluran pencernaan dan kadar serum puncak dicapai sekitar 1–3 jam setelah pemberian oral.^{14,15} Kadar serum puncak yang diperoleh setelah pemberian oral sangat dekat dengan pemberian secara intra vena.^{16,17} Oleh karena itu pemberian secara oral lebih disukai. Fluorokuinolon generasi baru mempunyai perbaikan terhadap parameter farmakokinetik dibandingkan dengan generasi pertama, untuk siprofloksasin, bioavailabilitas sekitar 70%, dan pada generasi yang lebih baru (contoh gatifloksasin, levofloksasin dan moksifloksasin) mempunyai bioavailabilitas sekitar 85–95%.^{16,17} Waktu paruh golongan fluorokuinolon bervariasi dari sekitar 60–90

menit untuk asam nalidixat, 3–5,4 jam untuk siprofloksasin dan 21 jam untuk sparfloksasin.¹⁷ Fluorokuinolon generasi baru juga mempunyai waktu paruh yang lebih panjang sekitar 5–83 jam dan tidak banyak terpengaruh oleh adanya makanan dalam saluran pencernaan.^{17,18} Fluorokuinolon mempunyai ikatan dengan protein plasma relatif rendah dan menghasilkan penetrasi ke jaringan yang sangat baik, volume distribusi luas untuk generasi baru sekitar 1,2–5,5 L/kg dan siprofloksasin sekitar 3 L/kg. Obat ini dapat berpenetrasi ke jaringan dengan kadar tinggi khususnya di serebral spinal, ginjal, paru-paru, prostat, bronchial, hidung, empedu, usus, dan saluran kelamin. Penetrasi fluorokuinolon pada cairan serebral spinal dapat melebihi 50% dari dosis.^{14,15,18} Oleh karena itu obat ini sangat baik digunakan untuk terapi meningitis yang disebabkan bakteri patogen.^{15,16,18}

Pada umumnya fluorokuinolon dieliminasi dalam renal. Eliminasi melalui hepatic dilakukan oleh trovafloksasin. Sedangkan eliminasi melalui renal maupun non renal (gastrointestinal atau hepatic) dilakukan di antaranya oleh asam nalidixat, norfloksasin, siprofloksasin, gemifloksasin, moksifloksasin.^{14,19} Konsentrasi fluorokuinolon sering masih tinggi hingga 24

Tabel 2. Efek Samping Fluorokinolon (Standar Siprofloksasin)¹⁵

Regimen terapi/Dosis	Efek samping (%)/n = 42, bb ≥160lbs			Lamanya efek samping
	Ringan	Sedang	Berat	
1 minggu, ≤1000 mg/hari	25	18	7	Beberapa minggu - beberapa bulan
6 minggu, 1000 mg/hari	100	86	58	Beberapa bulan - beberapa tahun
> 6 minggu, 1000mg/hari	100	91	76	Rata-rata (2,5 - 6) tahun, beberapa permanen
≥ 1 minggu, 1500mg/hari	100	100	92	Beberapa tahun – permanen

jam setelah pemberian. Absorpsi pemberian secara oral akan menurun dengan adanya aluminium, magnesium, kalsium, besi, dan seng karena membentuk kompleks kelat obat – kationik dalam saluran pencernaan. Masalah ini dapat diatasi dengan pemberian logam-logam tersebut 4 jam sebelum pemberian antibiotik fluorokuinolon.^{14,15}

Penggunaan pada Anak-anak

Pada awal ditemukan, fluorokuinolon mempunyai spektrum antibiotik yang luas, bioavailabilitas oral dan penetrasi jaringan sangat baik, hubungan antara karakteristik dan perkiraan konsentrasi baik, diperkirakan mempunyai profil keamanan yang sangat baik.¹¹ Oleh karena itu diharapkan, antibiotik ini dapat digunakan untuk terapi pada anak-anak. Adanya laporan tentang timbulnya luka sendi pada hewan coba berumur muda mengakibatkan kontra indikasi yang jelas untuk penggunaan pada bayi maupun anak-anak sehingga pengembangan industri antibiotik ini untuk anak-anak dikesampingkan.^{13,19,20} Meskipun demikian rekomendasi dari *American Academy of Pediatrics* mengindikasikan fluorokuinolon dapat bermanfaat untuk pengobatan infeksi pada anak-anak jika tidak ada antibiotik lain, di antaranya untuk pengobatan infeksi akibat Multi Drug Resistance (MDR) atau bakteri gram negatif atau paparan aerosol *Bacillus anthracis*.^{11,12,20}

Efek Samping

Efek samping obat sering belum diketahui pada awal obat itu diperkenalkan dan baru terlihat jelas setelah digunakan oleh banyak orang. Laporan penelitian menunjukkan sekitar 51% dari obat yang telah disetujui FDA tidak diketahui mempunyai efek samping serius pada awal obat diperkenalkan di antaranya antibiotik fluorokuinolon.^{15,18} Semua antibiotik mempunyai efek samping tetapi golongan fluorokuinolon mempunyai potensi efek samping yang paling serius, dapat menyebabkan kerusakan permanen dan bahkan kematian.^{15,18} Salah satu masalah

dalam penggunaan fluorokuinolon adalah peresepan yang tidak sesuai. Di samping, fluorokuinolon diresepkan untuk penyakit infeksi serius yang mengancam jiwa seperti *hospital-acquire pneumonia*, juga diresepkan untuk penyakit-penyakit infeksi ringan seperti sinusitis, bronchitis, infeksi telinga, dan lain-lain. Hal ini mengakibatkan fluorokuinolon digunakan secara berlebih (*overuse*). Laporan penelitian menunjukkan di dunia, kurang dari 15% fluorokuinolon yang diresepkan sesuai dengan kriteria keamanan, sehingga berpotensi toksik.¹⁵

Penelitian kohor untuk melihat efek samping fluorokinolon dengan menggunakan standar siprofloksasin dapat dilihat pada tabel 2.

Pada tabel 2 terlihat bahwa penggunaan fluorokuinolon dengan dosis sampai dengan 1000mg/hari selama 6 minggu, menimbulkan efek samping berat 58%, sedang 86% dan ringan 100%. Penggunaan fluorokuinolon dengan dosis 1500mg/hari selama 1 minggu atau lebih, menimbulkan efek samping berat 92%, sedang dan ringan masing-masing 100%.¹⁵ Lama terjadinya efek samping ini dapat beberapa minggu sampai permanen.

Florokuinolon mengandung ikatan fluor di tengah struktur kimianya. Gugus fluorida telah diketahui bersifat neurotoksik dan obat yang menempel pada gugus fluorida dapat berpenetrasi ke dalam jaringan yang sensitif termasuk otak. Kemampuan fluorida untuk menembus *blood-brain barrier*, membuat fluorida bersifat neurotoksik kuat.^{15,21} Fluorida juga mengganggu sintesa kolagen, dan dapat merusak sistem imun dengan menghabiskan persediaan energi dan menghambat pembentukan antibodi dalam darah.²¹

Efek samping fluorokuinolon dapat terjadi pada hampir seluruh tubuh.^{15,21} Beberapa efek samping yang ditimbulkan oleh penggunaan fluorokuinolon dapat dilihat pada tabel 3.

Gangguan Pencernaan

Gangguan pencernaan dialami oleh sekitar 2–20% pasien yang menggunakan

Tabel 3. Efek Samping Antibiotika Fluorokuinolon

Penelitian	Hasil	Pustaka
<i>Emergence and global spread of epidemic healthcare-associated Clostridium difficile</i>	efek samping fluorokuinolon: Meningkatkan risiko <i>Clostridium Deffile Associated Diarrhea</i> (CDAD) (HR 14.8, 95% CI 13.9 to 15.7), 2,1 % <i>tendon rupture</i> , 0,2% <i>retinal detachment</i> , 1,1% <i>aortic aneurism</i>	He M et al.
<i>Clostridium difficile: progress and challenges.</i>	Fluorokuinolon meningkatkan risiko CDAD khususnya strain NAP1 atau rantai polimerase <i>ribotype</i> 027 menjadi lebih kuat	Deshpande A et al
<i>Safety Concern with fluoroquinolones</i>	Gangguan metabolisme, <i>QTc prolongation</i> , Susunan Saraf Pusat, fototoksik, tendinopati, <i>Clostridium difficile-associated diarrhea</i>	Melhorn AJ, et al
<i>Adverse reaction to fluoroquinolones</i>	Gangguan SSP (1-2%), siprofloksasin (0,4-1,2%), ofloksasin (1 – 5%), levofloksasin (0,2 -1,1%)	JR Roberts et al.
<i>Oral fluoroquinolone use and risk of peripheral neuropathy: a pharmacoepidemiologic study.</i>	Fluorokuinolon mempunyai risiko feriferal neuropati (RR = 1.83, 95% CI 1.49-2.27)	Etminan M et al
<i>Neurotoxic effects associated with antibiotic use: management considerations</i>	Levofloksasin, sparfloksasin, grepafloksasin, trovafloksasin, gatifloksasin and moksifloksasin paling sering memberikan gangguan SSP	Grill MF
<i>Overview Fluoroquinolones</i>	Efek samping fluorokuinolon: <i>idiosyncratic liver injury</i> (1 : 100.000) , gangguan pencernaan, sakit kepala, kulit kemerahan, alergi, <i>QTc prolongation</i> , kejang, halusinasi, <i>tendon rupture</i> , <i>angioedema</i> dan fototoksik	Livertox
<i>Risk acute kidney injury associated with the use fluoroquinolones</i>	Fluorokuinolon menyebabkan 2,18 kali (95% CI = 1,74 – 2,73) kejadian <i>acute kidney injury</i> dibandingkan tidak menggunakan fluorokuinolon	Bird ST
<i>Uveitis risk following oral fluoroquinolone therapy: a nested case-control Study</i>	Fluorokuinolon mungkin menyebabkan <i>uveitis</i> , RR = 3.53 (95% CI, 2.84-4.39)	Forooqian F et al
<i>Evidence linking some fluoroquinolones to uveitis grow</i>	Pemberian moksifloksasin selama 15 hari mempunyai risiko <i>uveitis</i> 2,98 kali, sedangkan siprofloksasin mempunyai risiko 1,96 kali	London S
<i>Association between oral fluoroquinolone use and retinal detachment</i>	Tidak signifikan menyebabkan <i>retinal detachment</i> HR 0,96 (95% CI 0,82-1,13 – 1,05 (95% CI 0,95 – 1,16)	Pasternak B et al
<i>Oral Fluoroquinolones and the Risk of Retinal Detachment</i>	Fluorokuinolon juga mengakibatkan <i>retinal detachment</i> ARR 4.50 (95% CI 3,56 – 5,70)	Etminan M et al
<i>Fluoroquinolones May Increase Risk for Retinal Detachment</i>	Penggunaan fluorokuinolon menyebabkan risiko <i>retinal detachment</i> 4,5 kali dibandingkan dengan tidak menggunakan [ARR 4.50 (95% CI 3,56 – 5,70)	Harrison L.
<i>Hypersensitivity reactions to fluoroquinolones</i>	Fluorokuinolon (siprofloksasin, oflofoksasin, levofloksasin)	Scherer K et al
<i>Drug induced photosensitivity</i>	menginduksi reaksi fototoksik	Zhang AY et al
<i>Clinical and histopathologic feature of fluoroquinolone-induced liver injury</i>	Fluorokuinolon menginduksi <i>liver injury</i> , menunjukkan reaksi imunoalergi pada pasien hipersensitivitas	Orman ES et al
<i>Fluoroquinolones Reported Hepatotoxicity</i>	Fluorokuinolon, aman dan dapat ditoleransi oleh tubuh namun trovafloksasin menginduksi hepatotoksik	Adikwu et al
<i>Fluoroquinolone therapy and idiosyncratic acute liver injury: a population-based study</i>	Moksifloksasin dan levofloksasin dapat menyebabkan peningkatan risiko <i>idiosyncratic injury</i> pada pasien di atas 66 tahun	Paterson JM et al
<i>Achilles tendon rupture and its association with fluoroquinolone antibiotics and other potential risk factors in a managed care pop-ulation</i>	Risiko <i>tendon rupture</i> meningkat dengan penambahan usia	Kim GK et al
<i>Impact of age, sex, obesity, and steroid use on quinolone-associated tendon disorders</i>	Fluorokuinolon dapat menyebabkan tendinitis (OR 4,3; 95% CI (3,2-5,7) dan <i>tendon rupture</i> OR, 2.0; 95% CI (1,2-3,3) dan makin kuat pada usia di atas 60 th OR 8,3; 95% CI (5,4-12,8)	Wise BI et al
<i>QT Prolongation and Torsade de Pointes Induced by Fluoroquinolones: Infrequent Side Effects from Commonly Used Medications</i>	Moksifloksasin paling tinggi menyebabkan perpanjangan QTc, diikuti dengan gemifloksasin, levofloksasin, ofloksasin. Siprofloksasin memberikan risiko perpanjangan QTc terendah.	Briasoulis A et al
<i>Oral fluoroquinolone use and serious arrhythmia: bi-national cohort study</i>	Tidak ada hubungan antara peningkatan risiko aritmia serius pada populasi dewasa di ke dua negara tersebut RR 0,85 (95%CI (0,61-1,18)	Inghammar M et al

Penelitian	Hasil	Pustaka
<i>Fluoroquinolones Antibacterials; A Review on Chemistry, Microbiology and Therapeutic Prospects</i>	Fotosensitivitas, kerusakan tulang dan sendi, gangguan SSP, anafilaksis dan agranulositosis (jarang), gangguan metabolit, perpanjangan QT interval	Sharma PC et al
<i>A severe dysglycemia with fluoroquinolones : A class effect?</i>	OR Hipoglikemia berat: Gatifloksasin 4,3; 95%CI (2,7-6,6), levofloksasin 2,1; 95% CI (1,4-3,3), siprofloksasin 1,1; 95% CI (0,6-2,0). OR Hiperglikemia berat : gatifloksasin 4.5 (95% CI, 3.0-6.9) levofloksasin, 1.8 (95% CI, 1.2-2.7) siprofloksasin 1.0 (95% CI, 0.6-1.8)	Aspinall SL

fluorokuinolon.⁹ Efek samping yang paling umum adalah mual, muntah, anoreksia, kembung, nyeri perut, muntah, dan diare.¹ Efek-efek ini tidak sering terjadi namun dapat menjadi berat seperti *colitis* yang ditimbulkan oleh *Clostridium difficile* akibat dampak dari meningkatnya aktivitas bakteri anaerob setelah pemberian fluorokuinolon.²²⁻²⁴ Penelitian yang dilakukan pada Deshpande dkk., menunjukkan fluorokuinolon mempunyai hubungan sangat kuat dengan *Clostridium Deffile Associated Diarrhea* (CDAD), (HR 14.8, 95% CI 13.9 to 15.7).²²

Gangguan Susunan Saraf Pusat (SSP)

Secara keseluruhan frekuensi kejadian ini sekitar 1–2%.²⁵ Gejala yang paling umum adalah sakit kepala, pusing, mengantuk, gelisah, insomnia, gangguan tidur, agitasi, gangguan penglihatan, yang jarang terjadi kejang-kejang, halusinasi.^{24,25} Tingkat keparahan toksisitas SSP tergantung dari kemampuan jenis fluorokuinolon untuk menembus *blood-brain barrier*.^{25,26} Meskipun demikian ofloksasin yang mempunyai permeabilitas menembus blood brain barrier lebih tinggi 50% dibandingkan dengan siprofloksasin, namun mempunyai sifat neurotoksik yang lebih rendah dari pada siprofloksasin.²⁵ Penelitian yang dilakukan pada 6.226 kasus dan 24.904 kontrol untuk mengetahui risiko penggunaan fluorokuinolon oral terhadap feriferal neuropati menunjukkan bahwa fluorokuinolon mempunyai risiko peningkatan feriferal neuropati (RR = 1.83, 95% CI 1.49-2.27).²⁶ *Review* yang dilakukan Grill dkk. menunjukkan levofloksasin, sparfloksasin, grepafloksasin, trovafloksasin, gatifloksasin dan moksifloksasin paling sering memberikan gangguan SSP.²⁷ Gangguan SSP akibat penggunaan fluorokuinolon dapat meluas sebagai akibat efek langsung dan interaksi dengan obat lain.

Gangguan Ginjal

Fluorokuinolon dapat berefek nefrotoksik meskipun jarang terjadi. Efek gangguan ginjal

yang pernah dilaporkan adalah hematuria, nefritis interstitial, dan gagal ginjal akut.²⁵ Peningkatan kreatinin serum selama terapi fluorokuinolon khususnya temafloksasin terjadi pada sekitar 0,2–1,3%.²⁵ Penelitian kasus-kontrol pada 1.292 kasus *acute kidney injury* dan 12.651 kontrol menunjukkan penggunaan fluorokuinolon akan menyebabkan 2,18 kali (95% CI=1,74–2,73) kejadian acute kidney injury dibandingkan tidak menggunakan fluorokuinolon.²⁸ Siprofloksasin mempunyai risiko akut kidney injury yang lebih tinggi (RR, 2,76; 95% CI, 2,03–3,76) dibandingkan dengan moksifloksasin (RR, 2,09; 95% CI, 1,04–4,20) dan levofloksasin (RR, 1,69; 95% CI, 1,20–2,39).²⁹

Gangguan Penglihatan

Penelitian pada hewan coba, pemberian asam nalidixat dan pefloksasin dosis tinggi dapat mengakibatkan kerusakan okular. Manifestasi klinisnya diantaranya adalah katarak, *multiple punctate lenticular opacities*, perubahan morfologi retina, dan gangguan penglihatan.³⁰ Fluorokuinolon mungkin menyebabkan *uveitis* dengan RR=3.53 (95% CI, 2.84-4.39).³¹ Penelitian kohor terhadap 13.313 pasien laki-laki yang menderita *uveitis* antara tahun 2001 hingga 2011, menunjukkan bahwa pemberian moksifloksasin selama 15 hari mempunyai risiko *uveitis* 2,98 kali dibandingkan dengan yang tidak mendapat moksifloksasin. Sedangkan siprofloksasin mempunyai risiko *uveitis* 1,96 kali dibandingkan dengan yang tidak mendapat siprofloksasin.³⁰ Penelitian terbaru dengan skala yang lebih luas menunjukkan tidak ada hubungan yang signifikan antara penggunaan fluorokuinolon dengan *uveitis* HR 0,96 (95% CI 0,82-1,13 – 1,05 (95% CI 0,95 – 1,16)).³² Fluorokuinolon juga mengakibatkan *retinal detachment* 4,5 kali dibandingkan tidak menggunakan fluorokuinolon (n=4384) dan 43840 kontrol), dengan risiko tinggi [3,3% kasus vs 0,6% kontrol][AAR 4,5(95%CI 3,56-5,7)].³

Gangguan Kulit

Reaksi fototoksik dapat terjadi pada awal pemberian obat dan sering berkembang dalam beberapa jam setelah terpapar sinar ultra violet (UV) dengan intensitas dan lama yang cukup.^{14,34} Biasanya reaksi ini dapat berlangsung hingga tiga minggu setelah obat dihentikan. Manifestasi klinik dari fototoksik ini adalah kulit kemerahan hingga *bullous eruptions* berat.³⁴ Pemberian infus 100mg/kgbb siprofloksasin pada hewan coba *minipig* menunjukkan terjadi nekrosis hingga *bullous eruptions* setelah 24 hingga 48 jam irradiasi UV.³⁴ Mekanisme reaksi fototoksik diduga muncul berhubungan dengan fotodegradabilitas dari jenis fluorokuinolon dan kemampuannya untuk menginduksi radikal bebas oksigen. Oksigen reaktif ini akan keluar dari sel membran lipid, menghasilkan peroksida-lipid dan menimbulkan inflamasi.³⁵ Potensi fluorokuinolon untuk menghasilkan fototoksik tergantung dari kecenderungan jenis oksigen reaktif yang ditimbulkan saat terpapar sinar UV. Potensi fluorokuinolon yang paling reaktif adalah posisi halogen pada C8 atau C1 inti kuinolon.¹⁴ Gusus metoksi pada C8 akan menghilangkan efek fototoksik ini seperti gatifloksasin dan moksifloksasin.¹⁴ Struktur kimia, variabel farmakokinetik seperti kemampuan penetrasi pada kulit dan panjangnya waktu paruh dapat mempengaruhi potensi fototoksik fluorokuinolon.¹

Gangguan Hati

Peningkatan enzim hati seperti *alanine aminotransferase*, *aspartate aminotransferase*, dan *alkalin fosfatase* terjadi di antara 1%–3% pasien yang menerima siprofloksasin, norfloksasin juga ofloksasin.^{9,36} Mekanisme fluorokuinolon menginduksi hepatotoksik melalui pembentukan radikal oksidatif dalam hati ketika proses metabolisme obat yang menginduksi kerusakan DNA, kerusakan mitokondria, dan regulasi gen sehingga menyebabkan kerusakan hepatoseluler.²² Fluorokuinolon yang bersifat hepatotoksik di antaranya trovafloksasin, yang muncul setelah penggunaan lebih dari 2 minggu³⁷, sedangkan moksifloksasin, levofloksasin dan siprofloksasin muncul setelah penggunaan lebih dari 30 hari pada pasien berumur di atas 66 tahun.³⁸ Penelitian yang dilakukan pada 140 pasien penderita kronik prostatitis, dengan pemberian trovafloksasin selama ≥ 28 hari, menunjukkan peningkatan *hepatic transaminase* sebesar 3 kali dibanding

normal.³⁸ Penelitian yang dilakukan pada 144 pasien penderita *acute liver injury* menunjukkan bahwa moksifloksasin dapat meningkatkan *acute liver injury* (OR 2,2; 95% CI (1,21–3,98) dan levofloksasin OR 1,85; 95% CI (1,01–3,39). Peningkatan ini berlangsung hingga 2 bulan setelah penggunaan obat dihentikan. Penelitian ini juga mendeteksi kejadian *symptomatic hepatic injury* sekitar 150 kasus di antara 2,5 juta pasien yang mendapat obat ini.³⁶ Efek samping yang jarang terjadi (satu di antara 100.000 orang) yaitu *idiosyncratic liver injury*.⁹ Penyakit ini muncul setelah 1 hingga 4 minggu penggunaan fluoroquinolon di antaranya siprofloksasin dan levofloksasin.³⁶

Artropati dan Tendinitis

Fluorokuinolon dapat menyebabkan artropati pada sekitar 1% pasien yang diberikan obat ini.²⁵ Manifestasi yang umum adalah nyeri sendi, kaku, bengkak pada sendi khususnya pada lutut.²⁵ Biasanya, gejala timbul sejak beberapa hari terapi, pulih kembali setelah obat dihentikan dan sering terjadi pada pasien yang berusia kurang dari 30 tahun. Fluorokuinolon menginduksi kerusakan oksidatif, menghambat sintesis DNA, disfungsi mitokondria pada kondrosit dan pembedakan ion magnesium-kelat sehingga menghasilkan perubahan fungsi reseptor kondrosit integrin di permukaan. Hampir semua fluorokuinolon dilaporkan menimbulkan artropati pada dosis tertentu.¹⁵

Efek samping fluorokuinolon yang berhubungan dengan muskuloskeletal adalah tendinitis dan *tendon rupture*. Semua fluorokuinolon berpotensi menyebabkan tendinitis dan *tendon rupture*.^{25,39,40,41} Risiko ini meningkat pada pasien yang berusia di atas 60 tahun, pasien sedang menggunakan kortikosteroid,³⁹⁻⁴¹ juga pasien dengan transplantasi ginjal, hati atau paru.²⁵ Kerusakan tendon sering terjadi pada tendon achilles, bahu atau tangan. Gejala ini mulai terlihat 2–42 hari sejak pemberian fluorokuinolon dan pulih setelah 1–2 bulan pengobatan dihentikan.²⁵ Penelitian yang dilakukan oleh Wise dkk mengungkapkan bahwa fluorokuinolon mempunyai hubungan kuat dengan terjadinya *achilles* tendinopati (OR 4.3, 95% CI 3.2–5.7) dan *tendon rupture* (OR 2.0, 95% CI 1.2–3.3).⁴⁰

Gangguan Kardiovaskular

Pemberian fluorokuinolon dihubungkan dengan perpanjangan dari *electro-cardiograph*

(ECG)-derived corrected QT (QTc) interval.^{14,42} Efek obat ini pada jaringan *myocardial* jelas berhubungan dengan *Human ether-a-go-go gen* (HERG) yang mengkode secara cepat *activating delayed-rectifier potassium channel* (I_{Kr}) pada hati. Fluorokuinolon menginduksi hambatan HERG/ I_{Kr} , dan dapat menyebabkan perpanjangan QTc interval, berpotensi menimbulkan aritmia dan serangan jantung.⁴² Penelitian efek hambatan HERG oleh fluorokuinolon menunjukkan semua jenis fluorokuinolon berpotensi menimbulkan *dose-dependent* HERG blockade.⁴² Moksifloksasin mempunyai risiko paling kuat dapat menyebabkan perpanjangan QTc interval dibandingkan dengan gemifloksasin, ofloksasin, dan levofloksasin, sedangkan siprofloksasin mempunyai risiko yang paling rendah.⁴² Penelitian kohor terbaru yang dilakukan di Denmark (1997–2011) dan Swedia (2006–2013) dengan 144 kasus aritmia serius (66 menggunakan fluorokuinolon, 78 penisilin V) menggunakan siprofloksasin (82,6%), norfloksasin (12,1%), ofloksasin (3,2%), moksifloksasin (1,2%) dan jenis fluorokuinolon lain (0,9%) dibandingkan dengan penisilin V menunjukkan tidak ada hubungan antara peningkatan risiko aritmia serius pada populasi dewasa di kedua negara tersebut.⁴³

Gangguan Hematologi

Struktur inti kimia fluorokuinolon mirip dengan kinin dan kinidin, suatu obat yang diketahui dapat menimbulkan anemia hemolitik dan trombositopenia. Pemberian fluorokuinolon dapat menyebabkan kelainan hematologi seperti anemia, *methemoglobinemia*, leukopenia, granulo-sitopenia,^{14,41} meningkatkan waktu *prothrombin* dan jumlah platelet.¹⁶ Kejadian ini dilaporkan jarang (0,3-1%)^{14,17} kecuali temafloksasin. Sindrom temafloksasin yaitu anemia hemolitik dengan gagal fungsi ginjal dan hati dan atau koagulopati. Kejadian ini terjadi pada 95 pasien dengan frekuensi 1 dalam 3.500 pasien sehingga mengakibatkan temafloksasin ditarik dari peredaran pada tahun 1992 hanya 4 bulan setelah disetujui FDA.¹⁵

Reaksi Immunologi

Pada uji klinis, reaksi hipersensitivitas terhadap fluorokuinolon terjadi sekitar 0,6–1,4% subyek.¹⁷ Manifestasi klinik seperti eritema, kemerahan, gatal-gatal, urticaria dapat disebabkan reaksi alergi atau pelepasan histamin. Terjadi pelepasan histamin dan hipotensi selama

pemberian intravena infus fluorokuinolon. Siprofloksasin, ofloksasin dan levofloksasin dapat menyebabkan *leukocytoclastic vasculitis* (LCV).⁴³

Gangguan Metabolik

Semua fluorokuinolon dapat menyebabkan hipoglikemi dan hiperglikemi.^{14,25} Risiko hipoglikemia biasanya terjadi pada lanjut usia, gagal ginjal, albumin rendah, penyakit liver, gagal jantung, *malignancy*, sepsis, wanita, pengobatan sulfonilurea, atau insulin.⁴⁰ Penderita diabetes yang menggunakan steroid atau penderita beberapa macam infeksi mempunyai risiko hiperglikemia.⁴⁰ Risiko disglukemia harus dipertimbangkan pada peresepan fluorokuinolon khususnya pada penderita diabetes. Moksifloksasin memberikan risiko hipoglikemia dan hiperglikemia yang paling tinggi di antara moksifloksasin, levofloksasin dan siprofloksasin.⁴⁵ Gatifloksasin memberikan risiko hipoglikemia dan hiperglikemia lebih tinggi dari pada levofloksasin.⁴⁶

Efek Karsinogenik dan Teratogenik

Paparan fluorokuinolon dalam waktu lama tidak terbukti memberikan efek karsinogenik dan kerusakan DNA pada manusia.⁴⁷ Efek teratogenik dari fluorokuinolon sangat tinggi dan bervariasi pada beberapa model hewan coba. Pemberian norfloksasin 700mg/kg/hr, siprofloksasin 550 mg/kg/hr dan enrofloksasin 750 mg/kg/hr pada tikus hamil selama 15 hari menunjukkan efek teratogenik.⁴⁷ Pemberian secara oral trovafloksin pada tikus dengan dosis 4–15 kali lebih tinggi dari dosis lazim manusia akan meningkatkan fetal skeletal. Gatifloksasin menyebabkan cacat janin, peningkatan *late postimplantation fetal loss*, kematian neonatal dan perinatal pada tikus yang diberikan obat ini dengan dosis sama atau lebih tinggi dari dosis maksimal manusia.⁴⁷

Resistensi

Resistensi mikroba terhadap antibiotik merupakan masalah kesehatan di dunia, baik di negara maju maupun negara sedang berkembang, di rumah sakit maupun komunitas. Resistensi terhadap antimikroba akan meningkatkan morbiditas pasien, lama dan biaya pengobatan dan lama perawatan. Resistensi ini terjadi di antaranya karena peresepan yang tidak tepat, penggunaan yang berlebihan. Luasnya penggunaan fluorokuinolon berkontribusi

dengan peningkatan kecepatan resistensi (*resistance rate*) fluorokuinolon terhadap mikroba di seluruh dunia.⁴⁸ Di Amerika Serikat, resistensi *E. coli* terhadap siprofloksasin, meningkat 5 kali lebih tinggi pada tahun 2010 dibandingkan tahun 2000.¹⁸ Kecepatan resistensi siprofloksasin atau levofloksasin meningkat dari 2,8% pada tahun 1998–2003 menjadi 11,8% tahun 2004–2007 pada isolat klinik di Taiwan.⁴⁹

Fluorokuinolon merupakan antibiotik yang paling baik melawan *Mycobacterium tuberculosis* (kuman TB). Obat ini digunakan sebagai antituberkulosis lini kedua untuk pasien *intolerant* terhadap obat tuberkulosis dan lini pertama atau pengobatan MDR terhadap kuman TB. Resistensi fluorokuinolon terhadap kuman TB dikaitkan dengan penggunaan fluorokuinolon yang luas. Selain digunakan sebagai obat antituberkulosis, fluorokuinolon juga sering diresepkan untuk penyakit infeksi umum seperti pneumonia atau sinusitis sehingga dapat memicu resistensi bakteri terhadap semua jenis fluorokuinolon. Pasien yang sudah merasa sembuh mungkin akan tertunda di diagnosis TB dan akan meningkatkan penyebaran TB di komunitas.⁵⁰ Penelitian yang dilakukan oleh Davasia dkk menunjukkan bahwa fluorokuinolon resisten TB dihubungkan dengan penggunaan fluorokuinolon untuk infeksi lain sebelum didiagnosis TB.⁵⁰ Resistensi TB juga terdeteksi di Mesir, di antara 40 isolat sputum pasien yang didiagnosis TB, sebanyak 22 (55%) isolat TB resisten terhadap fluorokuinolon.⁵¹

Pembahasan

Banyak antibiotik mempunyai efek samping, tapi fluorokuinolon bersifat toksik, mempunyai efek samping yang lebih berat dari antibiotik lain karena risiko tidak hanya sementara tetapi dapat berat dan disabilitas yang permanen. Fluorokuinolon mempunyai rentang keamanan yang sangat sempit dan sering tidak dipatuhi,¹⁵ obat ini aman dalam dosis rendah dan penggunaan singkat, sebagai contoh dosis lazim siprofloksasin adalah 250–500mg per hari, untuk jangka pendek (sampai 1 minggu) antibiotik ini menunjukkan toksisitas rendah, efek samping tidak terjadi, namun untuk dosis tinggi atau penggunaan lama, efek samping akan muncul. Uji klinik yang dilakukan menggunakan subyek sehat dengan berat rata-rata 70 kg menunjukkan pemberian fluorokuinolon dengan dosis 1000mg/hari selama 1 minggu menimbulkan efek samping

berat pada 7% subyek, sedang pada 18% subyek, dan ringan pada 25% subjek. Namun penggunaan fluorokuinolon dengan dosis tinggi atau penggunaan lama hampir 100% menunjukkan adanya efek samping.¹⁵

Pada umumnya, efek samping fluorokuinolon terjadi karena persepsian yang tidak tepat^{11,15,52} dan ini menyebabkan rentang keamanan dilampaui.¹⁵ Persepsian yang tidak tepat ini di antaranya mencakup persepsian melebihi dosis lazim, lama penggunaan melebihi yang diperlukan, perhitungan dosis tanpa mempertimbangkan berat badan, penggunaan waktu lama tidak melakukan pengujian fungsi ginjal dan hati terlebih dahulu, tidak memperhitungkan riwayat penggunaan fluorokuinolon sebelumnya dan efek akumulasi, tidak mempelajari efek samping untuk penggunaan fluorokuinolon dalam waktu lama, tidak mengidentifikasi gejala awal dari efek samping, pemberian fluorokuinolon pada anak-anak dibawah 18 tahun dan tidak mengetahui interaksi fluorokuinolon dengan obat lain dan makanan.¹⁵ Penelitian untuk melihat penggunaan fluorokuinolon yang tidak diperlukan di rumah sakit pada 226 subyek menunjukkan 690 hari dari 1773 hari (39%) terapi fluorokuinolon tidak diperlukan dan di antaranya 292 hari (42%) diberikan pada subyek yang tidak terbukti mengalami infeksi atau bukan infeksi bakteri serta 121 hari (17%) lama pengobatan melebihi pedoman Institusi.⁷ Hasil ini sejalan dengan penelitian sebelumnya, dari 100 subyek yang menggunakan fluorokuinolon menunjukkan 81 subyek menerima tidak sesuai dengan indikasi dan di antaranya 43 subyek (53%) digunakan sebagai lini pertama, 27 subyek (33%) tidak terbukti mengalami infeksi berdasarkan evaluasi dokumen, 11 subyek (14%) karena dosis tidak tepat. Dari 19 subyek yang menerima fluorokuinolon sesuai dengan indikasi, hanya 1 subyek menerima fluorokuinolon sesuai dosis dan lama pengobatan.¹⁵

Di Indonesia, antibiotik mudah diperoleh, pasien dapat membeli antibiotik tanpa menggunakan resep dokter dan menggunakannya untuk swamedikasi. Riskesdas 2013 mengungkapkan proporsi swamedikasi penduduk Indonesia dalam satu bulan terakhir sebanyak 26,4% dan sebanyak 35,2% rumah tangga menyimpan obat di rumahnya, di antaranya 27,8% antibiotik. Dokter sering memberikan antibiotik seperti siprofloksasin sebagai lini pertama untuk penyakit yang ringan seperti batuk,

pilek, infeksi telinga, sinus, dan infeksi bakteri lainnya dan jika penyakit tersebut kambuh, pasien hanya menggunakan kopi resep atau membeli bebas, sehingga menimbulkan penggunaan yang berlebihan (*overuse*). Di Amerika Serikat, kecenderungan praktisi medis tidak perhatian dan menolak bahwa fluorokuinolon dapat mengakibatkan keparahan, cacat dan kerusakan jangka panjang.^{15,46} Masyarakat yang mengalami efek samping fluorokuinolon, biasanya kembali ke dokter yang meresepkan. Beberapa dokter dapat membantu, namun banyak dokter menganggap efek samping fluorokuinolon bukan hal serius meskipun reaksi berlangsung lama. Para dokter beranggapan bahwa industri dan FDA telah melakukan riset intensif sehingga keamanan obat baru terjamin.^{15,20} Akibatnya, hampir semua korban efek samping obat ini adalah salah diagnosis sehingga menderita cacat, gangguan saraf, reaksi imun, osteoarthritis, kardiopati, gangguan penglihatan, dan lain-lain.^{15,23}

Untuk menghindari efek samping, maka penggunaan fluorokuinolon oleh dokter khususnya pada waktu lama, harus dilakukan dengan sangat hati-hati dan penentuan dosis dilakukan dengan perhitungan berat badan, melakukan pengujian fungsi ginjal dan hati sebelumnya, mempertimbangkan efek akumulasi, mempelajari efek samping, interaksi dengan obat lain serta harus menjelaskan kepada pasien tentang kemungkinan terjadinya efek samping. Masyarakat berhak mengetahui keuntungan dan risiko dari pengobatan fluorokuinolon jika perlu diberi *informed consent*. Selain itu, agar pasien waspada perlu diterangkan juga bahwa efek samping fluorokuinolon sering terjadi cepat dan jika terjadi maka pasien harus menghentikan minum obat. Penggunaan fluorokuinolon seharusnya sejalan dengan pendapat ahli infeksi yang menyarankan agar fluorokuinolon hanya untuk infeksi berat yang mengancam kehidupan, bakteri resisten atau gagal terapi dengan antibiotika lain atau terapi infeksi bakteri yang diketahui mempunyai respon baik dengan fluorokuinolon.^{14,15,23}

Tidak ada antidote spesifik untuk fluorokuinolon.¹⁵ Oleh karena itu, untuk melindungi masyarakat dari efek samping obat tersebut, perlu diperhatikan hal-hal yang telah diuraikan di atas. Di samping itu, perlu sosialisasi pelaporan efek samping melalui *e-meso* dari Badan POM, pengaturan penjualan antibiotik sehingga diharapkan masyarakat mengerti obat yang digunakan dan praktisi kesehatan dapat

mengetahui obat yang diberikan secara lebih mendalam.

Kesimpulan

Fluorokuinolon merupakan antibiotik yang mempunyai spektrum lebar dengan indikasi luas mulai dari infeksi saluran pernafasan, saluran kemih, infeksi intraabdominal, infeksi tulang dan sendi, kulit dan jaringan lunak, saluran pencernaan, terapi meningitis hingga MDR dan infeksi lainnya. Meskipun demikian obat ini mempunyai rentang keamanan sangat sempit dan efek samping yang banyak yaitu gangguan pencernaan, gangguan SSP, gangguan ginjal, gangguan penglihatan, gangguan kulit, gangguan hati, atrofi dan tendinitis, gangguan kardiovaskular, gangguan hematologi, reaksi imunologi, hipoglikemi dan hiperglikemi dan teratogenik, sehingga penggunaan harus sangat hati-hati. Antibiotik ini seharusnya hanya digunakan untuk infeksi berat yang mengancam kehidupan, MDR atau gagal terapi dengan antibiotik lain atau infeksi bakteri yang mempunyai respon baik dengan fluorokuinolon.

Daftar Pustaka

1. Hooper DC. Fluoroquinolones. 2014 [cited 2015 January 10]. Available from: www.uptodate.com.
2. Miller K. Some antibiotics linked to serious damage. 2013 [cited 2015 January 10]. Available from: www.webMD
3. Bloomquist L. Fluoroquinolone antibiotics: are you at risk. 2013 [cited 2015 January 10]. Available from: <http://www.collective-evolution.com/2013/08/26/fluoroquinolone>.
4. Brody JE. A cure that can be worse than the illness. The New York Times. 2012 September 12.
5. Siahaan S. Studi pengembangan kebijakan pengendalian resistensi antimikroba di Indonesia, disampaikan pada Diseminasi Hasil Kajian Studi Pengembangan Kebijakan Pengendalian Resistensi Antimikroba di Indonesia tgl 23 April 2015.
6. Kementerian Kesehatan. Laporan Riskesdas 2013. Jakarta: Kementerian Kesehatan; 2013.
7. Werner NL, Hecker MT, Sethi AK, Donskey CJ. Unnecessary use of fluoroquinolone antibiotics in hospitalized patients. BMC Infect Dis. 2011;11:187. [cited 2015 January 10]. Available from: <https://bmcinfectdis.biomedcentral.com/articles>
8. Mean M, Pavese P, Vittoz JP, Foroni L, Decouchon C, Stahl JP, et al. Prospective assessment of fluoroquinolone use in a teaching hospital. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2006; 25:757-763.
9. Clinical and research Information on drug induced liver injury, fluoroquinolones. 2014

- [cited 2015 January 10]. Available from: <https://livertox.nih.gov/fluoroquinolones.htm>
10. Center for Disease Control and Prevention, Quinolone and Clinical Laboratory, November 2010 [cited 2015 January 10]. Available from: www.Cdc.gov.HAI/setting/lab/quinolones-clinical-laboratory.HTML.
 11. Kline JM, Wietholter JP, Kline VT. Confer J pediatric antibiotic use: a focused review of fluoroquinolones and tetracyclines. *US Pharm.* 2012;37(8):56-59.
 12. Schaaf HS, Moll AP, Dheda K. Multidrug and extensively drug-resistant tuberculosis in Africa and South America: epidemiology, diagnosis and management in adults and children. *Clin Chest Med.* 2009;30:667-683.
 13. John S. Bradley, Mary Anne Jackson. The use of systemic fluoroquinolones. *J Pediatr.* 2006;118:1287-1292.
 14. Sharma PC, Jain A, Jain S. Fluoroquinolones antibacterials: a review on chemistry, microbiology and therapeutic prospects. *Acta Pol Pharm.* 2009;6(6):587 -604.
 15. Boomer T. Quinolone Antibiotics Toxicity. 2007 The Flox Report, Maret [disitasi pada 11 Januari 2015]. Tersedia di www.antibiotics.org.
 16. Soni K. Fluoroquinolones chemistry & action – a review. *IGJPS.* 2012;2(1):43–53.
 17. Mercola Bitter Pill. Dangerous side effects of fluoridated antibiotics 2014 [cited 2015 January 10]. Available from: www.mercola.com
 18. Davis SL, Neuhauser MM, McKinnon PS. Quinolones. *Infectious disease and antimicrobial agents* 2015 [cited 2015 January 10]. Available from: www.antimicrobe.org/new/d17.asp.
 19. Goldman JA, Kearns GL. Fluoroquinolone use in paediatrics : focus on safety and place in therapy 2011 [cited 2015 January 10]. 18th Expert Committee on the Selection and Used of Essential Medicines, Available from: www.who.int.selection_medicines/fluoroquinolone.
 20. Bradley JS, Jackson MA. Committee on Infectious Diseases, American Academy of Pediatrics. The use of systemic and topical fluoroquinolones. *Pediatrics* 2011 [cited 2015 January 11]. 128(4):e1034–e1045. Available from: <http://pediatrics.aappublications.org/content/128/4/e1034>.
 21. Mercola. Antibiotic alert: the drug the doctor ordered could cause deadly side effects, 12 October 2012 [cited 2015 January 11]. Available from: <http://articles.mercola.com>.
 22. Deshpande A, Pant C, Jain A, Fraser TG, Rolston DD. Do fluoroquinolones predispose patients to clostridium difficile associated disease? A review of evidence. *Curr Med Res Opin.* 2008 Feb;24(2):329-33.
 23. Daneman N, Lu H, Redelmeier DA. Fluoroquinolones and collagen associated severe adverse events: a longitudinal cohort study. *BMJ. Open* 2015 [cited 2015 January 12];5(11):e010077. Available from: <http://bmjopen.bmj.com>
 24. JR Roberts. Adveres reaction to fluoroquinolones. *EMN.* 2008 October;30(19):16-18.
 25. Melhorn AJ, Brown DA. Safety concerns with fluoroquinolones. *Ann Pharmacother.* 2007; 41(11):1859
 26. Etminan M, Brophy JM, Samii A. Oral fluoroquinolone use and risk of peripheral neuropathy: a pharmacoepidemiologic study. *Neurol.* 2014;83(14):1261-3.
 27. Grill MF, Maganti RK. Neurotoxic effects associated with antibiotic use: management considerations. *Br J Clin Pharmacol.* 2011 Sep;72(3):381–393.
 28. Bird Steven T, Etminan Mahyar, Brophy James M, Hartzema Abraham G, Delaney Joseph AC. Risk acute kidney injury associated with the use fluoroquinolones. *CMAJ.* 2013 Juli;185(10):E 475–82.
 29. Barber J. Fluoroquinolone may double acute injury risk 2013 [disitasi 10 Januari 2016]. Tersedia di www.medscape.com
 30. London S. Evidence linking some fluoroquinolones to uveitis grow. *JAMA Ophthalmol* 2014;2October [cited 2015 January 13]. Available from: <http://www.medscape.com/viewarticle/832893>.
 31. Forooqian F, Maberley D, Albani DA, Kirker AW, Merkur AB, Etminan M. Uveitis risk following oral fluoroquinolone therapy: a nested case-control study. *Ocul Immunol Inflamm.* 2013 Oktober;21(5):390-3.
 32. Pasternak B, Svanstrom, Melbye M, Hviid A. Association between oral fluoroquinolone use and retinal detachment. *JAMA.* 2013;310(20):2184-90.
 33. Harrison L. Fluoroquinolones may increase risk for retinal detachment. 2012 Juni 6 [cited 2016 January 10]. Available from: <http://www.medscape.org/viewarticle/761626>.
 34. Yoshikawa T, Takahashi Y, Kawaguchi H, Utsunomiya S, Miura N, Izumi H, et al. A dermal phototoxicity study following intravenous infusion administration of ciprofloxacin hydrochloride in the novel microminipigs. *Toxicol Pathol.* 2013 Jan;41(1):109–13.
 35. ZhangAY, Elstone. Drug induced photosensitivity. *Medscape,* 14 Oktober 2015 [cited 2015 July 12]. Available from: <http://emedicin.medscape.com>.
 36. Orman ES, Conjeevaram HS, Puppvalanchi R, Freston JW, Rochon J, Kleiner DE, et al. Clinical and histopathologic feature of fluoroquinolone-induced liver injury. *Clin Gastroenterol Hepsatol.* 2011;9(6):517-523.
 37. Adikwu E, Deo E. Fluoroquinolones Reported Hepatototoxicity. *Pharmacol Pharm.* 2012;3(3): 328–36.
 38. Paterson JM, Mamdani MM, Manno M, Juurlink DN, Dortmuth C, Kozyrskyj A, et al.-- Fluoroquinolone therapy and idiosyncratic acute liver injury: a population-based study. *CMAJ.* 2012;184(14):1565-70.
 39. Kim GK, Del Rosso JQ. The risk of fluoroquinolone-induced tendinopathy and tendon rupture. What Does The Clinician Need To Know?. *J Clin Aesthet Dermatol.*

- 2010;3(4):49- 54.
40. Wise BL, Peloquin C, Choi H, Lane NE, Zhang Y. Impact of age, sex, obesity, and steroid use on quinolone-associated tendon disorders. *Am J Med.* 2012;25:1228.e23-8.
 41. Pusat Informasi Obat Nasional, Kuinolon. 2015 [cited 2016 January 10]. Available from: www.pionas.pom.go.id.
 42. Briasoulis A, Agarwal V, Pierce WJ. QT Prolongation and torsade de pointes induced by fluoroquinolones: infrequent side effects from commonly used medications. *Cardiology.* 2011;120 (3):103–10
 43. Inghammar M, Svanström H, Melbye M, Pasternak B, Hviid A. Oral fluoroquinolone use and serious arrhythmia: bi-national cohort study. *BMJ.* 2016 [cited 2016 Maret 10];352:i843. Available from: [//www.bmj.com/content/352/bmj.i843](http://www.bmj.com/content/352/bmj.i843).
 44. Blyth DM, Markelz E, Okulicz JF. Cutaneous leukocytoclastic vasculitis associated with levofloxacin therapy. *Infect Dis Rep.* 2012 January;4(1):e11.
 45. Park-Wyllie LY, Juurlink DN, Kopp A, Shah BR, Stukel TA, Stumpo C, et al. Outpatient gatifloxacin therapy and dysglycemia in older adults. *N Engl J Med.* 2006;354(13):1352-61.
 46. Aspinall SL, Good CB, Jiang R, Mc Carren M, Dong D, Cunningham FE. A severe dysglycemia with fluoroquinolones: a class effect?. *Clin Infect Dis.* 2009;49(3):402-8.
 47. Al Myahi AJ, Al Musawy AAH, Al Snafi, Esmail A. Embryotoxicity of fluoroquinolones in rats. *TQMJ.* 2011;5(3):77-86.
 48. Nalule Y. Exploring resistance map: the rise of fluoroquinolone resistance (part 1), 22 Februari 2011 [cited 2016 January 10]. Available from: <http://www.cddep.org>.
 49. Hung KH, Sheu BS, Chang WL, Wu HM, Liu CC, Wu JJ. Prevalence of primary fluoroquinolone resistance among clinical isolates of *Helicobacter pylori* at a University Hospital in Southern Taiwan. *Helicobacter.* 2009 Feb;14(1):61-5.
 50. Davasia R, Blackman A, Eden S, Li H, Maruri F, Shintani A, et al. High proportion of fluoroquinolone-resistant *Mycobacterium tuberculosis* isolates with novel gyrase polymorphisms and a *gyrA* region associated with fluoroquinolone susceptibility. *J Clin Microbiol.* 2012 April;50(4):1390–96.
 51. Eldin AS, Mostafa NM, Mostafa SI. Detection of fluoroquinolones resistance in *Mycobacterium tuberculosis* clinical isolates as determined by *gyrA/B* gene mutation by using PCR technique. *EJCDDT.* 2012;61(4):349 -53.
 52. Mean M, Pavese P, Vittoz JP, Foroni L, Decouchon C, Stahl JP, et al. Prospective assessment of fluoroquinolone use in a teaching hospital. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2006;25:757-763.