

BAB 1

PENDAHULUAN

Turunan penisilin merupakan antibiotika yang menjadi pilihan pertama untuk pengobatan penyakit infeksi karena toksisitasnya yang relatif lebih rendah daripada antibiotika lain (Nayler, 1973). Piperasilin merupakan antibiotik ureido penisilin turunan ampisilin yang ditujukan untuk infeksi *Pseudomonas* dan juga digunakan dengan kombinasi antibiotik lainnya. Piperasilin dikombinasikan dengan tazobaktam, suatu β -laktamase inhibitor, dapat memperluas spektrum antibakteri terhadap organisme yang memproduksi β -laktamase. Piperasilin memiliki aktivitas antimikroba menyerupai karbenisilin dan tikarsilin tapi lebih aktif terhadap bakteri golongan Gram-negatif termasuk *Klebsiella pneumoniae*. Piperasilin tidak diabsorpsi pada saluran cerna tapi diabsorpsi dengan baik pada penggunaan intramuskular dengan konsentrasi plasma puncak 40 $\mu\text{g/mL}$ pada 30 sampai 50 menit setelah dosis 2 g. Sekitar 20% piperasilin dalam sistem sirkulasi diikat oleh protein plasma dan termasuk golongan obat orde nonlinier (Martindale, 2009).

Pada struktur piperasilin terdapat dua gugus O yang menyebabkan elektronegativitas tinggi sehingga kelarutan piperasilin dalam pelarut non polar menjadi menurun karena piperasilin bersifat hidrofil sehingga sulit menembus membran mukosa usus. Untuk meningkatkan kelarutan piperasilin dilakukan modifikasi struktur ampisilin yang dibuat mirip piperasilin sehingga proses absorpsi dapat terjadi pada saluran cerna dan diharapkan lebih aktif daripada ampisilin karena memiliki gugus tambahan yang menyerupai piperasilin. Modifikasi tersebut dilakukan dengan penambahan gugus substituen 4-metilpiperazin-1-karbonil klorida hidroklorida pada rantai ampisilin dan diharapkan senyawa yang terbentuk

dapat memiliki kelarutan yang cukup untuk menembus membran mukosa usus. Senyawa 4-metilpiperazin-N-karbonil ampisilin merupakan produk senyawa modifikasi dari sintesis dengan metode *Schotten-Baumann* yaitu reaksi asilasi antara ampisilin anhidrat dan 4-metilpiperazin-1-karbonilklorida (Morrison and Boyd, 1987).

Berdasarkan perkiraan teoritis program komputer ChemBioDraw Ultra senyawa 4-metilpiperazin-N-karbonil ampisilin memiliki sejumlah parameter fisika kimia yang mendukung seperti titik didih 1297,56 K, titik leleh 1160,68 K, log P: -0.36, tPSA: 122.29, Clog P: -0.042501 dan ampisilin memiliki titik didih 1067,34 K, titik leleh 926,51 K, log P: -0,2, tPSA: 112,73, ClogP: -1,2045 serta piperasilin titik didih 1456,08 K, titik leleh 1308,39 K, log P: -0,71, tPSA: 156,43 dan ClogP: 1,6965 (CambridgeSoft, 2007). Dari data-data di atas dapat ditunjukkan adanya peningkatan kelarutan senyawa 4-metilpiperazin-N-karbonil ampisilin jika dibandingkan dengan piperasilin.

Tanjung (2012) melakukan penetapan kadar 4-metilpiperazin-N-karbonil ampisilin dengan metode iodometri karena mempunyai keuntungan yaitu dapat diketahui bentuk aktif dan tidak aktif dari senyawa uji dan tidak memerlukan senyawa pembanding. Hasil penetapan kadar senyawa aktif 4-metilpiperazin-N-karbonil ampisilin adalah $86,76 \% \pm 4,97\%$. Senyawa hasil sintesis tersebut terurai sebagian pada cincin β -laktam sehingga dapat menyebabkan penurunan aktivitas antibakteri. Peruraian cincin β -laktam dapat terjadi selama proses pembuatan, distribusi dan penyimpanan. Peruraian dapat dipengaruhi oleh keadaan basa atau asam, lingkungan seperti suhu, kelembaban, mikroorganisme, dan udara.

Dalam penelitian ini senyawa hasil sintesis diuji aktivitas antibakteri pada dua bakteri yaitu bakteri *Micrococcus luteus* sebagai bakteri Gram-positif dan *Escherichia coli* sebagai Gram-negatif. Aktivitas

antibakteri senyawa akan dibandingkan dengan ampisilin. Awalnya *Escherichia coli* dianggap sebagai salah satu anggota flora kolon yang tidak berbahaya tapi sekarang *Escherichia coli* telah dihubungkan dengan rangkaian besar penyakit penyakit dan infeksi yang meliputi meningitis, saluran pencernaan, saluran kencing, luka dan infeksi bakteri pada semua golongan (Mahon and Manuselis, 1995). *Escherichia coli* secara alami hidup dalam saluran pencernaan. Spesies tertentu dari *Escherichia coli* dapat menyebabkan diare berdarah, diare seperti air atau diare peradangan (*traveler's diarrhea*). Hal ini berkaitan dengan kemampuan strain *Escherichia coli* tertentu membentuk enterotoksin yang berperan dalam pengeluaran cairan dan elektrolit. *Escherichia coli* merupakan bakteri coliform yang dapat menjadi patogen maupun oportunistik bagi tubuh serta menyebabkan penyakit yang menginvasi dan beracun seperti diare pada bayi, toksemia, infeksi saluran kemih dan infeksi pada proses operasi (Talaro and Talaro, 2002). *Escherichia coli* juga diketahui menjadi penyebab paling umum pada infeksi saluran kencing dan ginjal dengan galur dari flora fekal. Kemampuan *Escherichia coli* untuk menempel pada sel epitel di sepanjang saluran kencing menjadi faktor penyebab hebatnya infeksi. Pada penelitian ini juga digunakan bakteri *Micrococcus luteus* yang umum dipakai sebagai mikroba standar uji potensi ampisilin seperti dalam Farmakope Indonesia IV.

Berdasarkan latar belakang penelitian tersebut maka permasalahan penelitian dapat dirumuskan sebagai berikut

- (1) Apakah senyawa 4-metilpiperazin-N-karbonil ampisilin memiliki aktivitas antibakteri pada bakteri *Micrococcus luteus* dan *Escherichia coli* ?
- (2) Apakah aktivitas antibakteri 4-metilpiperazin-N-karbonil ampisilin lebih besar dari ampisilin ?

Dari perumusan masalah di atas maka tujuan penelitian ini dirumuskan untuk (1) Mengetahui senyawa 4-metilpiperazin-N-karbonil ampisilin memiliki aktivitas antibakteri terhadap bakteri *Micrococcus luteus* dan *Escherichia coli*. (2) Mengetahui perbedaan aktivitas antibakteri antara ampisilin dan 4-metilpiperazin-N-karbonil ampisilin pada bakteri *Micrococcus luteus* dan *Escherichia coli*. Adapun hipotesa penelitian ini yaitu (1) Senyawa 4-metilpiperazin-N-karbonil ampisilin memiliki aktivitas antibakteri pada bakteri *Micrococcus luteus* dan *Escherichia coli*. (2) Aktivitas antibakteri senyawa 4-metilpiperazin-N-karbonil ampisilin lebih besar dari ampisilin.

Hasil penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi dan mendorong penelitian lebih lanjut terhadap senyawa 4-metilpiperazin-N-karbonil ampisilin untuk dapat dikembangkan dalam uji profil farmakokinetika sebagai obat baru.

