

BAB I

PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang Masalah

Kondisi alam tropis Indonesia sangat menunjang pertumbuhan mikroorganismenya. Pada umumnya mikroorganismenya yang patogen bersifat merugikan karena dapat menimbulkan penyakit infeksi dan dapat membahayakan kehidupan manusia. Namun dewasa ini telah beredar obat-obat antiinfeksi guna mengatasi masalah penyakit-penyakit yang ditimbulkan oleh mikroorganismenya tersebut. Obat atau bahan kimia yang digunakan untuk menyembuhkan, meringankan atau mencegah penyakit infeksi disebut antimikrobia kemoterapeutik (Talaro & Talaro, 1999).

Penemuan sulfonamida dari prontosil (2',4'-diaminobenzen-4-sulfonamida) pada tahun 1935, yang memiliki kemampuan bakteriostatik, merupakan salah satu perkembangan dalam sejarah kemoterapi. Sulfonamida merupakan kemoterapeutika yang digunakan secara sistemik untuk pengobatan dan pencegahan penyakit infeksi pada manusia. Sulfonamida mempunyai struktur mirip dengan asam para amino benzoat (PABA), suatu asam yang diperlukan untuk biosintesis koenzim asam dihidropteroat dalam tubuh bakteri atau protozoa. Gugus NH₂ pada atom C4 adalah gugus para amino yang penting untuk aktivitas obat (Mariana & Setiabudy, 2003). Ada beberapa macam turunan sulfonamida, antara lain: sulfanilamida, sulfamerazin,

sulfametazin, sulfasomidin, sulfisoksazol, sulfadiazin, sulfametoksazol, sulfadoksin, sulfametoksipiridazin dan sulfalen (Soekardjo & Sondakh, 2000).

Salah satu turunan sulfonamida yang mempunyai masa kerja sedang adalah sulfametoksazol. Sulfametoksazol biasa diberikan kepada penderita infeksi saluran kemih dan infeksi sistemik. Senyawa ini bekerja secara langsung sebagai antagonis melalui mekanisme penghambatan bersaing terhadap jalur biosintesis asam dihidropteroat. Senyawa ini aktif terhadap beberapa bakteri Gram positif dan Gram negatif, antara lain: *Gonococcus*, *Pneumococcus*, *Staphylococcus*, *Streptococcus*, *Escherichia coli*, *Haemophylus influenzae*, dan spesies dari *Klebsiella*, *Proteus*, *Salmonella* dan *Shigella*.

Studi hubungan antara kadar dengan aktivitas antibakteri pada penelitian ini bertujuan untuk menguji hubungan antara metode analisis kuantitatif secara densitometri terhadap berbagai konsentrasi sulfametoksazol, dengan aktivitas antibakterinya yang ditentukan dengan metode difusi sumuran untuk memperoleh daerah hambatan pertumbuhan (DHP), sebagai gambaran efek terapi. Untuk mendapatkan efek terapi yang dikehendaki pada pemakaian senyawa obat, salah satu faktor yang penting adalah kadar senyawa aktif dalam sediaan. Kadar senyawa aktif dalam sediaan akan berpengaruh pada konsentrasi obat yang tidak terkonjugasi dalam darah. Konsentrasi senyawa aktif inilah yang akan berinteraksi dengan reseptor dan menghasilkan efek terapi yang dikehendaki. Setelah pemberian secara peroral, sulfametoksazol akan diabsorpsi melalui saluran pencernaan ke dalam sirkulasi darah. Pemberian obat dengan dosis 1 gram 2 kali sehari, akan

menghasilkan konsentrasi senyawa aktif dalam darah sebagai bentuk yang tidak terkonjugasi sebanyak 50 µg/ml. Konsentrasi puncak dalam plasma dicapai setelah 2 jam. Sebanyak 70 % dari senyawa aktif terikat pada protein plasma. Waktu paruhnya antara 6-12 jam (Sweetman, 2002). Selain itu banyak faktor yang menyebabkan obat tidak berfungsi dalam terapinya, antara lain karena penguraian oleh asam lambung, absorpsinya kurang baik dengan adanya makanan dan resistensi dari mikroba. Resistensi mikroba terhadap sulfametoksazol pada umumnya disebabkan oleh mutasi yang meningkatkan produksi PABA atau mengubah struktur molekul enzim yang berperan dalam sintesis folat, sehingga afinitas terhadap obat menurun (Mariana & Setiabudy, 2003).

Untuk menjamin mutu sediaan obat yang beredar dalam masyarakat, diperlukan kontrol kualitas yang ketat. Kontrol kualitas tersebut meliputi beberapa aspek pengujian terhadap senyawa aktif baik uji kualitatif maupun kuantitatif. Metode analisis kuantitatif sebagai kontrol kualitas perlu divalidasi dengan menggunakan beberapa parameter, antara lain selektivitas, linieritas, batas deteksi, batas kuantitasi, ketepatan, ketelitian, rentang analisis dan keajegan (ruggedness). Dalam penelitian ini sulfametoksazol dianalisis dalam bentuk sediaan tablet maka menggunakan metode validasi pada kategori I, yaitu metode analisis kuantitatif dari komponen utama bahan baku obat atau bahan aktif (termasuk pengawet) dalam produk obat jadi (USP XXIX, 2006). Parameter yang harus divalidasi adalah linieritas, akurasi dan presisi.

Metode penetapan kadar secara kimia dari sulfametoksazol antara lain: nitritometri (FI IV, 1995), kromatografi cair kinerja tinggi, spektrofotometri dan kromatografi lapisan tipis/densitometri (Clarke's, 1986). Penetapan kadar atas dasar reaksi kimia menunjukkan kadar senyawa aktif yang ada dalam sediaan, yang harus dikaitkan dengan aktivitas biologis senyawa tersebut sebagai obat. Metode penetapan kadar sulfametoksazol dalam penelitian ini adalah metode kromatografi lapisan tipis (densitometri). Kromatografi lapisan tipis memiliki keunggulan, yaitu sederhana, mudah, dan relatif murah, dapat menganalisis berbagai campuran komponen secara serempak dalam waktu yang relatif singkat. Apalagi dengan adanya densitometri, maka kromatografi lapisan tipis menjadi salah satu pilihan dalam penentuan kadar *in situ* noda. Analisis kuantitatif dengan metode densitometri pada dasarnya adalah pengukuran intensitas cahaya yang diserap atau diemisikan oleh molekul senyawa dalam noda kromatogram. Metode densitometri merupakan metode analisis kuantitatif yang sederhana, cepat dan sensitif (Touchstone & Dobbins, 1983). Dalam penelitian terdahulu, sulfametoksazol dilarutkan dalam metanol, dengan fase diam yang digunakan adalah pelat silika gel 60 F 254, sedangkan fase geraknya yaitu campuran kloroform-metanol-eter dengan perbandingan 25:3:7,5 (v/v/v). Sulfametoksazol dengan konsentrasi 1000 µg/ml setelah ditotolkan sebanyak 1 µl dan dieluasi dan diamati pada densitometri, memberikan serapan maksimum pada panjang gelombang 273 nm dan *R_f* (faktor retardasi) = 0,6 (Sudigdo, 2003).

Aktivitas mikrobiologis sulfametoksazol dapat ditentukan dengan metode difusi, dilusi dan bioautografi. Metode difusi yang dinyatakan dengan diameter

daerah hambatan pertumbuhan (DHP), lebih sederhana dengan rentang konsentrasi zat uji lebih lebar dibanding metode dilusi, cukup teliti dan reliabilitas teknik in vitro yang tinggi. Sulfametoksazol aktif terhadap bakteri Gram positif dan beberapa Gram negatif. Untuk pengujian aktivitas antibakterinya digunakan *Staphylococcus aureus*. *Staphylococcus* lebih peka terhadap sulfametoksazol dengan kadar hambat minimum (KHM) = 4,0 µg/ml dibandingkan dengan *Escherichia coli* (KHM = 8,0 µg/ml) (Kucers & Bennett, 1979).

Penentuan aktivitas antibakteri terhadap *Staphylococcus aureus* dengan metode difusi berdasarkan atas difusi senyawa antibakteri ke dalam media padat yang mengandung mikroorganisme, yang dapat dilihat dengan mengamati daerah jernih di sekeliling pencadang. Daerah jernih tersebut dinamakan daerah hambatan pertumbuhan. Beberapa faktor yang harus diperhatikan dalam metode ini adalah komposisi media, ketebalan media dalam lempeng, temperatur, waktu inkubasi dan ukuran inokulum. Pada penelitian ini ditentukan aktivitas antibakteri dengan metode difusi sumuran, yang sesuai untuk zat yang tidak larut dalam air atau pelarut organik (Baron & Finegold, 1990), karena sulfametoksazol yang dibuat dengan matriks tablet bila dilarutkan dalam metanol merupakan bentuk suspensi, di mana matriks tablet yaitu amilum, talk dan magnesium stearat tidak larut dalam metanol sebagai pelarutnya.

1.2. Rumusan Masalah

Dari uraian di atas dapat dirumuskan masalah apakah ada hubungan yang linier antara kadar sulfametoksazol dalam matriks tablet yang ditetapkan secara densitometri dengan aktivitas antibakteri yang ditentukan dengan metode difusi untuk memperoleh daerah hambatan pertumbuhan (DHP) terhadap *Staphylococcus aureus*?

1.3. Tujuan Penelitian

Tujuan penelitian ini adalah untuk menguji adanya hubungan yang linier antara kadar dari sulfametoksazol dalam matriks tablet yang ditetapkan secara densitometri dengan aktivitas antibakteri yang ditentukan dengan metode difusi untuk memperoleh daerah hambatan pertumbuhan (DHP) terhadap *Staphylococcus aureus*.

1.4. Hipotesis Penelitian

Ada hubungan yang linier antara kadar sulfametoksazol dalam matriks tablet yang ditetapkan secara densitometri dengan aktivitas antibakteri yang ditentukan dengan metode difusi untuk memperoleh daerah hambatan pertumbuhan (DHP) terhadap *Staphylococcus aureus*.

1.5. Manfaat Penelitian

Manfaat dari penelitian ini adalah diperolehnya informasi atau data yang menggambarkan adanya korelasi bermakna antara kadar sulfametoksazol dalam matriks tablet yang ditetapkan secara densitometri, dengan aktivitas antibakterinya yang ditentukan dengan metode difusi untuk memperoleh daerah hambatan pertumbuhan (DHP) terhadap *Staphylococcus aureus*.

