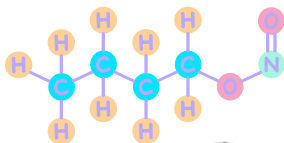


HUBUNGAN STRUKTUR DENGAN AKTIVITAS BIOLOGIS SENYAWA OBAT ANTIBIOTIK



Anggia Puteri, Fitria Anggriani, Hafizatul Husna, Inggrit Windy Lisaura
Monica Wikklin, Muhammad Jafar Ridho, Gemilang Septianto
Nasya Angraini Retanti, Samaratul Najwa, Yasmin Nabilla
Rahmadani, Tuti Alawiyah

**HUBUNGAN STRUKTUR DENGAN
AKTIVITAS BIOLOGIS SENYAWA
OBAT ANTIBIOTIK**

HUBUNGAN STRUKTUR DENGAN AKTIVITAS BIOLOGIS SENYAWA OBAT ANTIBIOTIK

Yasmin Nabilla
Gemilang Septianto
Rahmadani
Tuti Alawiyah



HUBUNGAN STRUKTUR DENGAN AKTIVITAS BIOLOGIS SENYAWA OBAT ANTIBIOTIK

Penulis:

Yasmin Nabilla
Gemilang Septianto
Rahmadani
Tuti Alawiyah

Editor:

Muhammad Febrian Noor

Layouter :

Tim Kreatif PRCI

Cover:

Rusli

Cetakan Pertama : November 2024

Hak Cipta 2024, pada Penulis. Diterbitkan pertama kali oleh:

**Perkumpulan Rumah Cemerlang Indonesia
ANGGOTA IKAPI JAWA BARAT**

Pondok Karisma Residence Jalan Raflesia VI D.151
Panglayungan, Cipedes Tasikmalaya – 085223186009

Website : www.rcipress.rcipublisher.org

E-mail : rumahcemerlangindonesia@gmail.com

Copyright © 2024 by Perkumpulan Rumah Cemerlang Indonesia
All Right Reserved

- Cet. I – : Perkumpulan Rumah Cemerlang Indonesia, 2024
; 14,8 x 21 cm
ISBN 978-623-8750-86-3 (PDF)

Hak cipta dilindungi undang-undang
Dilarang memperbanyak buku ini dalam bentuk dan dengan
cara apapun tanpa izin tertulis dari penulis dan penerbit

Undang-undang No.19 Tahun 2002 Tentang
Hak Cipta Pasal 72

Undang-undang No.19 Tahun 2002 Tentang Hak Cipta
Pasal 72

Barang siapa dengan sengaja melanggar dan tanpa hak melakukan perbuatan sebagaimana dimaksud dalam pasal ayat (1) atau pasal 49 ayat (1) dan ayat (2) dipidana dengan pidana penjara masing-masing paling sedikit 1 (satu) bulan dan/atau denda paling sedikit Rp.1.000.000,00 (satu juta rupiah), atau pidana penjara paling lama 7 (tujuh) tahun dan/atau denda paling banyak Rp.5.000.000.000,00 (lima miliar rupiah).

Barang siapa dengan sengaja menyiarkan, memamerkan, mengedarkan, atau menjual kepada umum suatu ciptaan atau barang hasil pelanggaran hak cipta terkait sebagai dimaksud pada ayat (1) dipidana dengan pidana penjara paling lama 5 (lima) tahun dan/atau denda paling banyak Rp.500.000.000,00 (lima ratus juta rupiah)

KATA PENGANTAR

Puji syukur kehadirat Allah SWT atas segala limpahan rahmat-Nya sehingga penyusun dapat menyelesaikan buku saku yang berjudul "Hubungan Struktur dengan Aktivitas Biologis Senyawa Obat Antibiotik" tepat pada waktunya.

Pada kesempatan ini penyusun mengucapkan terima kasih kepada semua pihak yang telah membantu menambah pengetahuan dan pengalaman dalam pembuatan buku ini. Buku Hubungan Struktur Dengan Aktivitas Biologis Senyawa Obat Antibiotik mengulas beberapa topik mulai dari proses pembuatan bahan aktif antibiotik, yang didalamnya terdapat pembahasan golongan antibiotik, selain itu dibahas pula mengenai pembentukan kelat dan aktivitas biologis. Harapan besar penyusun agar buku saku yang penulis sajikan ini dapat menjadi kontribusi positif bagi pengembangan wawasan pembaca.

Akhirnya penyusun menyadari dalam penulisan buku saku ini masih jauh dari kesempurnaan. Oleh Karena itu, dengan segala kerendahan hati kami menerima kritik dan saran agar penyusunan selanjutnya menjadi lebih baik. Semoga buku saku ini memberi manfaat bagi banyak pihak.

Banjarmasin, Oktober 2024

DAFTAR ISI

BAB I PENDAHULUAN.....	1
BAB II PENGERTIAN ANTIBIOTIK.....	7
PROSES PEMBUATAN BAHAN AKTIF ANTIBIOTIK	9
PROSES FERMENTASI ANTIBIOTIK.....	11
GOLONGAN ANTIBIOTIK.....	14
EFEK SAMPING ANTIBIOTIK.....	29
RESISTENSI MIKROORGANISME TERHADAP ANTIBIOTIK.....	33
BAB III PEMBENTUKAN KELAT DAN AKTIVITAS BIOLOGIS	35
CONTOH LIGAN.....	39
POTENSI REDOKS DAN AKTIVITAS BIOLOGIS.....	46
CONTOH MODIFIKASI MOLEKUL	47
DAFTAR PUSTAKA.....	51

BAB I

PENDAHULUAN

Kimia medisinal adalah bidang ilmu yang mempelajari penemuan, pengembangan, identifikasi dan interpretasi mekanisme aksi dari senyawa aktif biologi pada tingkat molekuler, penekanan pada obat, tetapi juga senyawa bioaktif secara umum. Kimia medisinal juga mempelajari identifikasi dan sintesis metabolit dari obat tersebut dan turunannya (IUPAC, 1974).



Kimia medisinal dalam wawasan retrospektif mempelajari obat-obat yang sudah dipakai dari segi perilaku biologik dan hubungan struktur dengan aktivitas biologik. Dalam wawasan prospektif, kimia medisinal berhubungan dengan rancangan dan produksi senyawa-senyawa yang dapat digunakan sebagai obat untuk mencegah, pengobatan atau perawatan penyakit pada manusia dan hewan. (Wermuth, 2001).

Antibiotik yang pertama kali ditemukan secara kebetulan oleh Alexander Fleming yaitu penicillin-G. Flemming berhasil mengisolasi senyawa tersebut dari *Penicillium chrysogenum* pada tahun 1928, tetapi baru dikembangkan dan digunakan pada permulaan Perang Dunia II pada tahun 1941 ketika obat-obatan antibakteri sangat diperlukan untuk menanggulangi infeksi.



Kata antibiotik berasal dari bahasa Yunani yaitu -anti (melawan) dan -biotikos (cocok untuk kehidupan), Istilah ini diperkenalkan oleh Selman pada tahun 1942 untuk menggambarkan semua senyawa kimia yang diproduksi oleh mikroorganisme yang dapat menghambat pertumbuhan mikroorganisme lain. Namun, istilah antibiotik kemudian juga mencakup semua senyawa yang dibuat secara semisintetik ataupun secara sintetik yang bersumber dari mikroorganisme yang dalam jumlah kecil dapat menghambat pertumbuhan mikroorganisme lain dan memiliki sifat toksisitas selektif.





Salah satu aspek penting dalam penggunaan antibiotik adalah perbedaan antara reaksi biokimia yang terjadi pada mikroorganisme dan reaksi biokimia pada manusia atau hewan. Hal tersebut memberikan keuntungan pada pemberian antibiotik; antibiotik yang efektif harus memiliki toksisitas selektif yang mampu menghambat pertumbuhan mikroorganisme patogen, tetapi tidak bersifat toksik terhadap sel inangnya. Pada umumnya, selektivitas toksisitas antibiotik tidak bersifat absolut, tetapi bersifat relatif karena efek yang tidak diinginkan masih ditemui dalam pemakaian antibiotik. Oleh sebab itu, dibutuhkan pengawasan dan pemantauan yang cermat terhadap kadar obat yang masih dapat ditoleransi oleh sel inang untuk membunuh mikroorganisme.



Dalam dunia farmasi, sediaan antibiotika banyak digunakan sebagai terapi untuk berbagai penyakit infeksi, baik yang disebabkan oleh bakteri gram positif maupun bakteri gram negatif. Meski demikian, beberapa turunan antibiotika juga dapat digunakan sebagai antikanker karena bersifat pancidal.



Sehingga suatu bahan kimia digolongkan ke dalam antibiotika bilamana bahan kimia tersebut:



1. Merupakan produk metabolisme, meskipun dalam produksinya dilakukan melalui sintesa kimia.
2. Merupakan produk sintesa yang diproduksi sebagai struktur analog dari antibiotika alamiah.
3. Dapat menghambat pertumbuhan satu atau lebih mikroorganisme.
4. Efektif pada konsentrasi rendah.



BAB II

PENGERTIAN ANTIBIOTIK

Antibiotik merupakan obat yang digunakan untuk pencegahan dan pengobatan infeksi. Infeksi yang timbul akibat dari adanya bakteri. Penyakit infeksi merupakan penyakit yang diakibatkan oleh mikroorganisme sebagai respon tubuh akibat stimulasi dari sistem pertahanan tubuh. Penyebab umum terjadinya infeksi di sebabkan oleh bakteri. Secara umum tanda adanya penyakit infeksi adalah demam. Persoalan antibiotika terjadi secara global tidak hanya terjadi di Indonesia yang merupakan persoalan yang membutuhkan penyelesaian bersama. Penggunaan antibiotika yang tidak rasional dapat mengakibatkan peningkatan resistensi antibiotik secara signifikan, oleh karena itu penggunaan antibiotik harus bijak dan rasional agar mengurangi beban penyakit, khususnya penyakit infeksi. (Kemenkes RI, 2016, Mariana N, 2019).





Antibiotik adalah obat yang digunakan untuk mengatasi infeksi bakteri. Antibiotik bisa bersifat bakterisid (membunuh bakteri) atau bakteriostatik (menghambat berkembang biaknya bakteri).

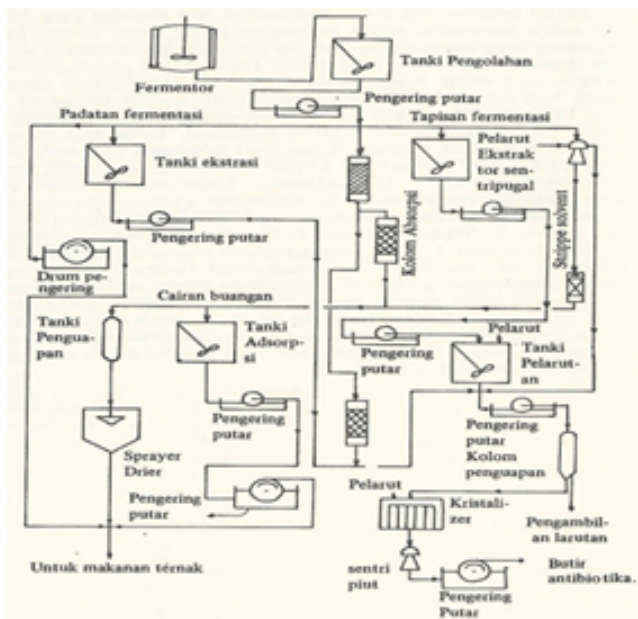
Antibiotik dikelompokkan berdasarkan mekanisme kerja, struktur kimia, dan spektrum aktivitas anti-bakterinya. Spektrum antibiotik dibedakan atas aktivitas terhadap bakteri Gram-positif, Gram-negatif, aerob, dan anaerob.

Aktivitas Antibiotik	
 BAKTERIOSTATIK Bekerja dengan cara menghambat proliferasi bakteri dan selanjutnya sistem imun pejamu yang akan membunuh bakteri. <u>Contohnya:</u> Chloramphenicol, Erythromycin, Clindamycin, Sulfonamide, Trimetoprim, Tetracycline	 BAKTERISIDAL Bekerja dengan cara membunuh bakteri. <u>Contohnya:</u> Aminoglikosida, Beta Laktam, Vancomycin, Quinolone, Rifampicin, Metronidazole

PROSES PEMBUATAN BAHAN AKTIF ANTIBIOTIK



Sejak ditemukannya struktur kimia dari penisilin maka perkembangan pembuatan bahan aktif antibiotika berkembang dengan pesatnya. Pada umumnya prinsip proses pembuatan bahan aktif antibiotika ialah menggunakan proses fermentasi sebagai proses pendahuluan. Secara umum proses pembuatan bahan aktif antibiotika seperti flow sheet berikut:

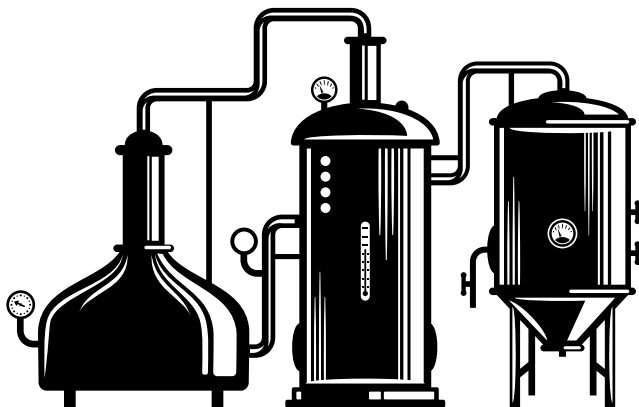


Gambar Diagram Alir Umum pembuatan Antibiotika

Sebagai salah contoh yaitu proses pembuatan penisilin. Penisilin dihasilkan dari fermentasi Submerged atau Surface Culture.

PROSES FERMENTASI ANTIBOTIK

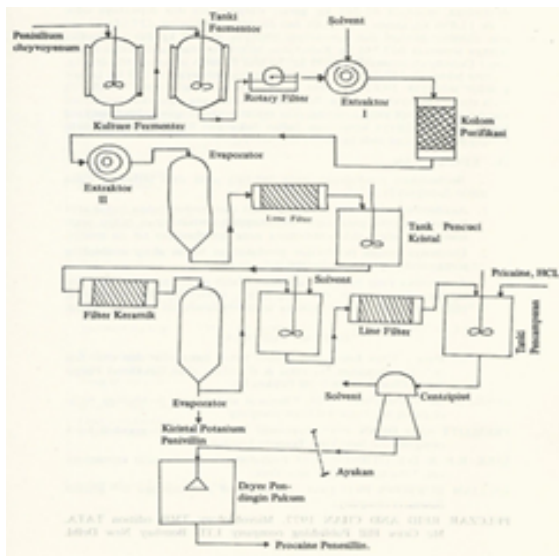
Faktor pertama yang harus diperhatikan agar penesilin yang dihasilkan cukup memuaskan adalah penggunaan kultur murni. Dimana hanya organisme yang menghasilkan penesilin saja yang dikembangkan sedangkan organisme lain harus dihilangkan. Faktor kedua adalah pemberian oksigen yang cukup baik agar organisme yang menghasilkan penesilin dapat berkembang biak dengan baik. Kondisi-kondisi fermentasi lain yang perlu dipertimbangkan dan diperhitungkan adalah temperatur, pH, agitasi dan penggunaan zat antifoam (antibusa).





Temperatur optimum untuk memproduksi penesilin dengan cara submerged atau surface culture adalah 24°C . "Moger dan Coghill" melakukan fermentasi dengan temperatur inkubasi 24°C , sedangkan "Raper dan Alexander" 24°C serta Stefaniak dan kawan-kawan temperatur inkubasi dilakukan pada temperatur 23°C dalam memproduksi penesilin secara submerged culture dengan *P. Notatum* 832 dan *P. Chrysogemun*. Adanya perubahan temperatur sebesar $2 - 4^{\circ}\text{C}$ dapat menurunkan jumlah penesilin yang terbentuk. pH campuran diatur dengan bufer (kalsium karbonat) atau dengan penambahan asam/basa.

Bahan-bahan selama proses berlangsung harus berada dalam bentuk suspensi untuk ini diperlukan agitasi dengan RPM yang sesuai. Karena fermentasi ini adalah aerob maka diperlukan serasi. Terbentuknya busa dapat dicegah dengan penambahan zat anti-busa seperti minyak tumbuh-tumbuhan. Flow diagram proses pembuatan penesilin sebagai berikut.



Gambar diagram alir pembuatan penesilin

GOLONGAN ANTIBIOTIK

1

Berdasarkan spektrum aktivitasnya, antibiotika dibagi menjadi dua yaitu:

a Antibiotika spektrum sempit merupakan antibiotika yang efektif hanya pada bakteri gram positif atau bakteri gram negatif saja. Antibiotik spektrum sempit hanya dapat membunuh atau menghambat spesies bakteri yang tidak diinginkan (misalnya menyebabkan penyakit). Dengan demikian, antibiotik ini tidak memengaruhi sebagian besar bakteri yang bermanfaat, sehingga meminimalkan kerusakan tambahan pada mikrobiota. Seringkali, spesies bakteri yang menyebabkan penyakit tidak diketahui secara pasti, sehingga antibiotik spektrum sempit tidak dapat digunakan, dan antibiotik spektrum luas digunakan sebagai gantinya. Adapun pembagian antibiotika spektrum sempit beserta contoh obatnya yakni:



Antibiotika spektrum luas adalah antibiotika yang efektif terhadap bakteri gram positif dan gram negatif. Adapun obat-obat yang tergolong dalam antibiotika spektrum luas diantaranya adalah tetrasiklin, amfenikol, aminoglikosida, makrolida, rifampisin, ampicilin, amoksisilin, bakampisilin, karbenisilin, hetasilin, pivampisilin, sulbenisilin, tikarsilin, dan sebagian sefalosporin.

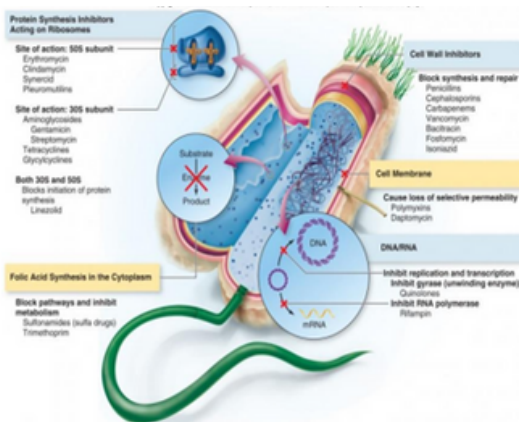
CEPHALOSPORIN	Gen 1	Cefalotin (Parenteral) Cefapirin (Parenteral) Cefalexin (Oral) Cefadroxil (Oral) Cefradine (Oral)	Sensitif terhadap bakteri gram positif (<i>Staphylococci</i> spp. dan <i>Streptococci</i> spp.) Aktivitas terhadap bakteri gram negatif minimal.
	Gen 2	Cefamandole (Parenteral) Cefuroxime (Parenteral) Cefoxitin (Parenteral) Cefotetan (Parenteral) Cefaclor (Oral) Cefprozil (Oral) Cefuroxime (Oral)	Aktivitas terhadap coccus gram positif kurang, namun aktivitas terhadap coccus gram negatif lebih baik dibandingkan generasi pertama. Cefuroxime memiliki aktivitas yang lebih baik terhadap <i>Haemophilus influenza</i> . Cefotetan & Cefoxitin memiliki aktivitas yang lebih baik terhadap <i>Bacteroides</i> spp.
	Gen 3	Cefotaxime (Parenteral) Ceftazidime (Parenteral) Ceftriaxone (Parenteral) Cefoperazone (Parenteral) Ceftizoxime (Parenteral) Cefixime (Oral) Cefditoren (Oral) Cefprozil (Oral)	Aktivitas yang lebih baik terhadap bakteri Gram negatif (termasuk yang resisten terhadap generasi 1&2 atau antibiotik beta laktam lain). Ceftriaxone bermanfaat untuk meningitis (akibat <i>H. influenzae</i> , <i>N. meningitidis</i> , atau <i>S. pneumoniae</i>) dan gonore. Ceftazidime aktif terhadap <i>Pseudomonas aeruginosa</i> .
	Gen 4	Cefpirome (Parenteral) Cefepime (Parenteral)	Cefepime aktif terhadap <i>S. pneumoniae</i> , MRSA, dan <i>Pseudomonas aeruginosa</i> . Cefepime juga aktif terhadap bakteri gram negatif yang memproduksi beta laktamase.
	Gen 5	Ceftaroline (parenteral) Ceftolozane / Tazobactam (parenteral) Ceftobiprol (parenteral) Catatan: Cephalosporin generasi 5 merupakan generasiterbaru.	Ceftaroline merupakan antibiotik spektrum luas yang memiliki aktivitas yang baik terhadap MRSA, <i>Listeria monocytogenes</i> , <i>Enterococcus</i> , namun tidak aktif terhadap <i>P. aeruginosa</i> . Ceftolozane/tazobactam aktif terhadap bakteri gram negatif yang resisten (termasuk <i>P. aeruginosa</i>), <i>enterobacteriaceae</i> , dan beberapa bakteri anaerob (mis. <i>Bacteroides fragilis</i>).



Antibiotika spektrum yang diperluas merupakan antibiotik efektif dalam melawan bakteri gram positif dan beberapa bakteri gram negatif. Sebagai contoh, ampicilin merupakan antibiotik spektrum yang diperluas karna dapat melawan bakteri gram positif dan sebagian bakteri gram negatif.

2

Berdasarkan Mekanisme Kerja



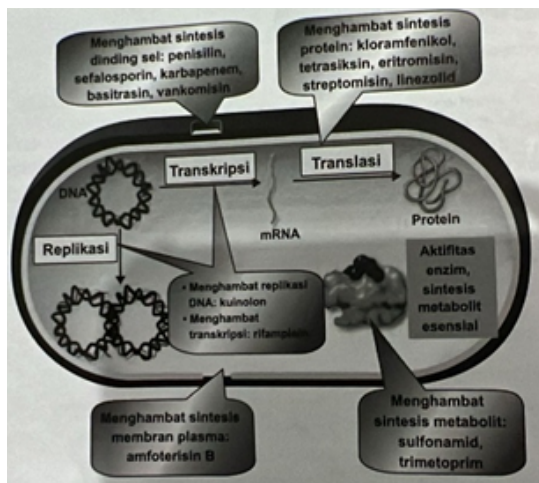
Gambar 1. Mekanisme Kerja

- **Antibiotika yang efektif terhadap bakteri gram positif** yakni: basitrasin, eritromisin, benzilpenisilin, penisilin G prokain, penisilin V, fenetisilin K, metisilin Na, nafsilin Na, Oksasilin Na, Kloksasilin Na, dikloksasilin Na, floksasilin, linkosamida, asam fusidat.
- **Antibiotika yang efektif terhadap bakteri gram negatif** yakni kolistin, polimiksin B sulfat, sulfomisin.
- **Antibiotika yang efektif terhadap mycobacteriaceae** yakni streptomisin, kanamisin, sikloserin, rifampisin, viomisin, kapreomisin.
- **Antibiotika yang efektif terhadap jamur** yakni griseofulvin, nistatin, amfoterisin B dan kandisidin.
- **Antibiotika yang aktif terhadap neoplasma (antikanker)** yakni aktinomisin, bleomisin, daunorubisin, doksorubisin, mitomisin, mitramisin

Penggolongan atau klasifikasi antibiotika berdasarkan mekanisme kerjanya dibagi menjadi 5 yaitu:

a

Antibiotika yang menghambat sintesa dinding sel bakteri, contohnya penisilin, sefalosporin, karbapenem, vankomisin, basitrasin, fosfomisin dan isoniazid.



b

Antibiotika yang bekerja langsung pada membran sel bakteri, mempengaruhi permeabilitas membran dan menyebabkan kebocoran sel, contohnya polimiksin dan daptomisin.



Antibiotika yang menghambat pembentukan DNA/RNA, contohnya kuinolon dan rifampin.



Antibiotika yang menghambat pembentukan protein pada ribosom, contohnya eritromisin, klindamisin, sinercyd, pleuromutilin yang aktif pada ribosom sub unit 50S, aminoglikosida, gentamisin, streptomisin, tetrasiklin, glycylicyclin aktif pada ribosom sub unit 30S dan linezolid yang aktif baik pada ribosom 50S dan 30S.



Antibiotika yang menghambat sintesa asam folat di dalam sitoplasma contohnya sulfonamida dan trimetoprim.

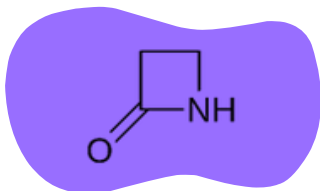
3

Berdasarkan Struktur Kimianya

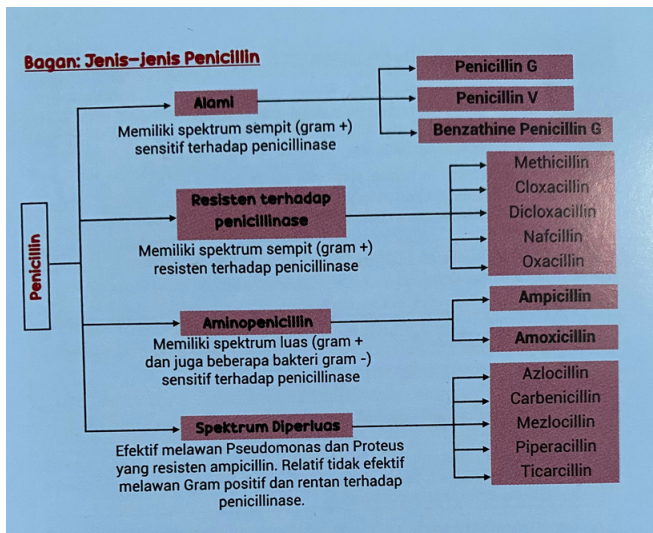
Penggolongan antibiotika berdasarkan struktur kimianya dibagi menjadi enam kelompok yakni:

- **Antibiotika β laktam**

Antibiotik golongan ini meliputi penisilin, benzil penisilin, amoksisilin, ampisilin, kloksasilin, diklosasilin, mesilinam, nafsilin, sefalonium, sefazolin, dan asam klavulanat. Antibiotik golongan beta-laktam diberi nama berdasarkan keberadaan cincin beta-laktam. Sifat-sifat beta-laktam sangat tergantung pada ikatan cincin beta-laktam dan ikatan gugus asam pada karbon yang terikat pada nitrogen beta-laktam. Cincin beta-laktam merupakan inti aktivitas antibiotik golongan beta-laktam. Jika salah satu cincin tersebut tidak ada, senyawa beta-laktam tidak mampu menghambat enzim transpeptidase pada pembentukan lapisan peptidoglikan dinding sel bakteri. Antibiotik beta-laktam telah banyak dikembangkan dan ditemukan turunan baru yang memiliki kemampuan menghambat pertumbuhan bakteri dengan lebih baik.

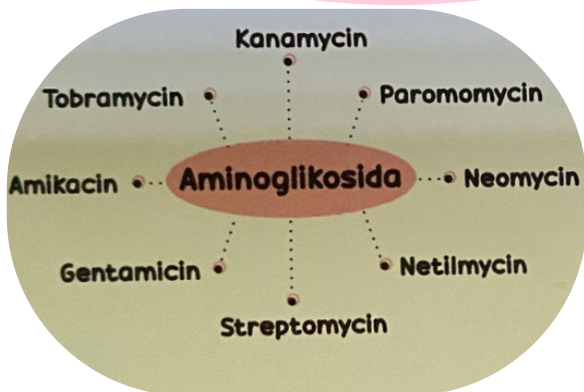


Gambar 1. Struktur Beta Laktam

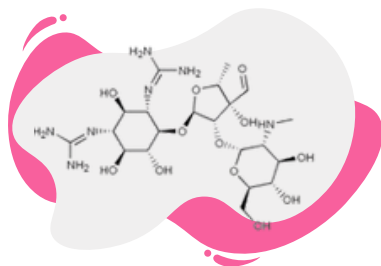


- **Aminoglikosida**

Meliputi gentamisin, kanamisin, streptomisin, neomisin, apramisin, destomisin A, dihidrostreptomisin, fradiomisin, higromisin B, amikasin, kanamisin sulfat, framisetin, dan tobramisin. Aminoglikosida merupakan senyawa yang terdiri dari lebih dari satu gugus gula amino yang terikat melalui ikatan glikosidik pada inti heksosa dan senyawa-senyawa dalam golongan ini memiliki sifat kimia, sifat farmakologis dan toksisitas yang sama.



Aminoglikosida dihasilkan oleh bakteri golongan *Streptomyces* dan *Micromonospora*; streptomisin diisolasi dari *Streptomyces griseus*, neomisin disolasi dari *Streptomyces fradiae*, kanamisin disolasi dari *Streptomyces kanamyceticus*, tobramisin disolasi dari *Streptomyces tenebrarius*, gentamisin disolasi dari *Micromonospora purpurea*, sedangkan amikasin merupakan asilasi senyawa kanamisin. Golongan ini efektif terhadap bakteri Gram negatif ataupun bakteri Gram positif, seperti bakteri *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella*, *Proteus*, *Serratia*, dan *Salmonella*.



Gambar 2. Struktur Aminoglikosida