TUGAS KIMIA FARMASI II

ANTIBIOTIK

NAMA ANGGOTA : BOBONE

EMALIAH

HERDI YUDA

OVI YUNARNI MILUWATI

SITI ROHMANI PUTRI

JURUSAN FARMASI

POLTEKKES KEMENKES RI PANGKAL PINANG

2013

PENDAHULUAN

TEORI SINGKAT

Mikroorganisme memiliki fleksibilitas metabolisme yang tinggi karena mikroorganisme ini harus mempunyai kemampuan menyesuaikan diri yang besar sehingga apabila ada interaksi yang tinggi dengan lingkungan menyebabkan terjadinya konversi zat yang tinggi pula. Mikroorganisme bisa memberikan kontribusi dalam Penemuan antibiotik yang telah menghantarkan pada terapi obat dan industri obat ke era baru. Karena adanya penemuan penisilin dan produk-produk lain sekresi fungi, aktinomiset, dan bakteri lain, maka kini telah tersedia obat-obat yang manjur untuk memerangi penyakit infeksi bakteri. (Anonymous-a08)

Antibiotik digunakan dalam berbagai bentuk-masing-masing menetapkan persyaratan manufaktur agak berbeda. Untuk infeksi bakteri di permukaan kulit, mata, atau telinga, antibiotik dapat dite rapkan sebagai salep atau krim. Jika infeksi internal, antibiotik dapat ditelan ataudisuntikkan langsung ke dalam tubuh. Dalam kasus ini, antibiotik dikirim seluruh tubuh dengan penyerapan ke dalam aliran darah.

Antibiotik berasal dari kata Yunani tua, yang merupakan gabungan dari kata *anti* (lawan) dan *bios* (hidup). Kalau diterjemahkan bebas menjadi "melawan sesuatu yang hidup". Antibiotika di dunia kedokteran digunakan sebagai obat untuk memerangi infeksi yang disebabkan oleh bakteri atau protozoa. Antibiotika adalah zat yang dihasilkan oleh suatu mikroba, terutama fungi/jamur, yang dapat menghambat atau dapat membasmi mikroba jenis lain. Banyak antibiotika saat ini dibuat secara semisintetik atau sintetik penuh. Namun dalam prakteknya antibiotika sintetik tidak diturunkan dari produk mikroba.

Antibiotik yang digunakan untuk membasmi mikroba, khususnya penyebab infeksi pada manusia, harus memiliki sifat toksisitas selektif yang setinggi mungkin. Artinya, antibiotik tersebut haruslah bersifat sangat toksik untuk mikroba, tetapi relatif tidak toksik untuk inang/hospes (Gan dan Setiabudy, 1987). Usaha untuk mencari antibiotik yang dihasilkan oleh mikroorganisme. Produk alami yang disentesis oleh mikroorganisme menjadi sangat penting.

Praduk antikoagulan, antidepresan, vasodilator, her4bisida, insektisida, hormon tanaman, enzim, dan inhibitor enzim telah diisolasi dari mikroorganisme.

Penggunaan antibiotika secara komersial, pertamakali dihasilkan oleh fungi berfilamen dan oleh bakteri kelompok *actinomycetes*. Daftar sebagian besar antibiotika yang dihasilkan melalui fermentasi industri berskala-besar. Seringkali, sejumlah senyawa kimia berhubungan dengan keberadaan antibiotika, sehingga dikenal famili antibiotik. Antibiotika dapat dikelompokkan berdasarkan struktur kimianya (Tabel 13.2). Sebagian besar sebagian diketahui efektif menyerang penyakit fungi. Secara ekonomi dihasilkan lebih dari 100.000 ton antibiotika per tahun, dengan nilai penjualan hampir mendekati $ 5 milyar. Beberapa antibiotika yang dihasilkan secara komersial (Sumber:Brock & Madigan,1991).

Penggolongan Antibiotik berdasarkan mekanisme kerjanya :

- Inhibitor sintesis dinding sel bakteri, mencakup golongan Penicillin, Polypeptide dan Cephalosporin
- Inhibitor transkripsi dan replikasi, mencakup golongan Quinolone,
- Inhibitor sintesis protein, mencakup banyak jenis antibiotik, terutama dari golongan Macrolide, Aminoglycoside, dan Tetracycline
- Inhibitor fungsi membran sel, misalnya ionomycin, valinomycin;
- Inhibitor fungsi sel lainnya, seperti golongan sulfa atau sulfonamida,
- Antimetabolit, misalnya azaserine.

Penggolongan Antibiotik berdasarkan daya kerjanya :

- **Bakterisid**:
  Antibiotika yang bakterisid secara aktif membasmi kuman. Termasuk dalam golongan ini adalah penisilin, sefalosporin, aminoglikosida (dosis besar), kotrimoksazol , polipeptida, rifampisin, isoniazid dll.
- **Bakteriostatik**:
  Antibiotika bakteriostatik bekerja dengan mencegah atau menghambat pertumbuhan kuman, TIDAK MEMBUNUHNYA, sehingga pembasmian kuman sangat tergantung pada daya tahan tubuh. Termasuk dalam golongan ini adalah sulfonamida, tetrasiklin, kloramfenikol, eritromisin, trimetropim, linkomisin, makrolida, klindamisin, asam paraaminosalisilat, dll.

Manfaat dari pembagian ini dalam pemilihan antibiotika mungkin hanya terbatas, yakni pada kasus pembawa kuman (carrier), pada pasien-pasien dengan kondisi yang sangat lemah (debilitated) atau pada kasus-kasus dengan depresi imunologik tidak boleh memakai antibiotika bakteriostatik, tetapi harus bakterisid.

Penggolongan antibiotik berdasarkan spektrum kerjanya :

- **Spektrum luas (aktivitas luas)** :

Antibiotik yang bersifat aktif bekerja terhadap banyak jenis mikroba yaitu bakteri gram positif dan gram negative. Contoh antibiotik dalam kelompok ini adalah sulfonamid, ampisilin, sefalosforin, kloramfenikol, tetrasiklin, dan rifampisin.

- **Spektrum sempit (aktivitas sempit)** :

Antibiotik yang bersifat aktif bekerja hanya terhadap beberapa jenis mikroba saja, bakteri gram positif atau gram negative saja. Contohnya eritromisin, klindamisin, kanamisin, hanya bekerja terhadap mikroba gram-positif. Sedang streptomisin, gentamisin, hanya bekerja terhadap kuman gram-negatif.

Penggunaan Antibiotik kombinasi :

- Pada infeksi campuran, misalnya kombinasi obat-obat antikuman dan antifungi atau, dua antibiotik dengan spektrum sempit (gram positif + gram negatif) untuk memperluas aktifitas terapi : Basitrasin dan polimiksin dalam sediaan topikal.
- Untuk memperoleh potensial, misalnya sulfametoksazol dengan trimetoprim (= kotrimoksazol) dan sefsulodin dengan gentamisin pada infeksi pseudomonas. Multi drug therapy (AZT + 3TC + ritonavir) terhadap AIDS juga menghasilkan efek sangat baik.
- Untuk mengatasi resistensi, misalnya Amoksisilin + asam klavulanat yang menginaktivir enzim penisilinase.
- Untuk menghambat resistensi, khususnya pada infeksi menahun seperti tuberkulosa (rifampisin + INH + pirazinamida) dan kusta (dapson + klofazimin dan /atau rifampisin).
- Untuk mengurangi toksisitas, misalnya trisulfa dan sitostatika, karena dosis masing-masing komponen dapat dikurangi.

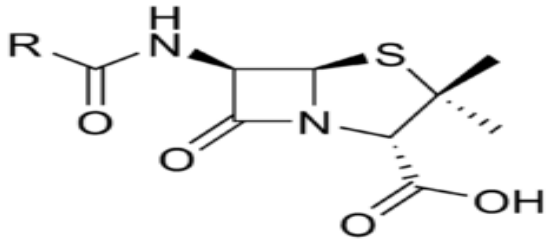
ISI

1. Penicilin

Penisilin merupakan kelompok antibiotika Beta Laktam yang telah lama dikenal. Pada tahun 1928 di London, Alexander Fleming menemukan antibiotika pertama yaitu Penisilin yang satu dekade kemudian dikembangkan oleh Florey dari biakan Penicillium notatum untuk penggunaan sistemik. Kemudian digunakan P. chrysogenum yang menghasilkan Penisilin lebih banyak.Penisilin yang digunakan dalam pengobatan terbagi dalam Penisilin alam dan Penisilin semisintetik. Penisilin semisintetik diperoleh dengan cara mengubah struktur kimia Penisilin alam atau dengan cara sintesis dari inti Penisilin.

Beberapa Penisilin akan berkurang aktivitas mikrobanya dalam suasana asam sehingga Penisilin kelompok ini harus diberikan secara parenteral. Penisilin lain hilang aktivitasnya bila dipengaruhi enzim Betalaktamase (Penisilinase) yang memecah cincin Betalaktam.

Struktur kimia



Sifat obat

Pemerian : serbuk hablur renik, putih ,tidak berbau atau hampir tidak berbau ,rasa pahit .
Kelarutan : larut dalam 170 bagian air praktis tidak larut dalam etanol ,dalam klorofrom ,dalam eter ,dalam aseton dan dalam minyak jamak .
Keasaman –kabasaan pH larutan 0,25 % b/v 3,5 sampai 5,5 .
Kadar air tidak lebih dari 1,5 %.

Pengaruh lingkungan

Fermentasi pensilin sangat dipengaruhi oleh kondisi operasi proses dan lingkungannya. Faktor-faktor yang perlu dipertimbangkan dalam proses pembuatan penisilin ini antara lain

adalah : Temperatur, pH, Sistem Aerasi, Sistem Pengadukan, Penggunaan zat anti busa, dan upaya pencegahan kontaminasi pada medium.

a. Temperatur

Fermentasi untuk pembuatan penisilin akan menghasilkan produk yang maksimum apabila temperatur operasi dijaga pada 24°C. Temperatur berkaitan erat dengan pertumbuhan mikroorganisme, karena kenaikan temperatur dapat meningkatkan jumlah sel mikroorganisme baru. Apabila temperatur sistem meningkat melebihi temperatur optimumnya, maka produk yang dihasilkan akan berkurang, karena sebagian dari media fermentasi akan digunakan oleh mikroorganisme untuk mempertahankan hidupnya.

b. pH

Pengaturan pH dilakukan untuk mencegah terjadinya fluktuasi pH sistem. Menurut Moyet dan Coghill kehilangan penisilin dapat terjadi pada pH dibawah 5 atau pH diatas 7,5. PH medium dipengaruhi oleh jenis dan jumlah karbohidrat (glukosa atau laktosa) dan buffer. Karbohidrat akan difermentasi menjadi asam-asam organik. Fermentasi glukosa yang berlangsung cepat akan menurunkan pH, sedangkan laktosa terfermentasi dengan sangat lambat sehingga perubahan pH berlangsung lambat pula. Konsentrasi gula hasil fermentasi ini berfungsi mempertahankan kenaikan pH agar tetap lambat. Larutan buffer dapat digunakan untuk mempertahankan pH sistem.

c. Aerasi

Aerasi yang cukup merupakan hal penting untuk memaksimalkan penisilin, sebab aerasi dapat menghasilkan oksigen yang dihasilkan oleh kapang Penicillum chrysogenum untuk metabolismenya. Aerasi pada fermento diberikan melalui proses pengadukan atau dengan tekanan sebesar 20 lb/in2 akan mengurangi penisilin yang dihasilkan.

d. Pengadukan

Pemilihan jenis pengaduk dan kecepatan pengadukan yang sesuai akan memperbaiki hasil penisilin ketika laju aerasi konstan. Kecepatan pengadukan proses fermentasi umumnya berkisar pada range 250 – 500 cm/detik. Pembentukan busa yang berlebihan selama proses fermentasi dapat dieliminasi dengan penambahan tributinit sutrat. Secara umum, busa akan menurunkan pH apabila konsentrasinya terus bertambah.

e. Sterilisasi

Kontaminasi dapat dihindarkan dengan cara sterilisasi sistem perpipaan, fermentol, dan peralatan lain yang kontak langsung dengan penisilin. Uap panas umumnya digunakn untuk sterilisasi media fermentasi dan peralatan tersebut. Zat anti busa dan udara untuk aerasi juga hasus disterilkan terlebih dahulu sebelum diumpankan kedalam media fermentasi (Maya, 2002).

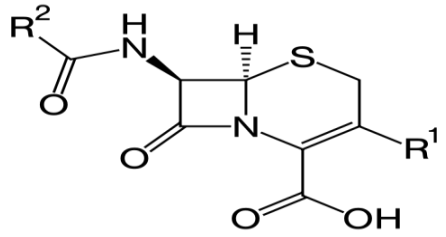
Cara pembuatan obat

Penisilin diproduksi secara komersial dengan menggunakan bahan baku utama berupa glokosa, laktosa, dan cairan rendaman jagung. Mineral-mineral yang digunakan adalah $NaNO_3$, Na_2SO_4, $CaCO_3$, KH_2PO_4, $MgSO_4$, $7H_2O$, $ZnSO_4$, dan MnSO4. Untuk meningkatkan yield dan modifikasi tipe penisilin yang akan dihasilkan, maka kedalam media fermentasi ditambahkan juga precursor, misalnya phenylacetic acid yang digunakan untuk memproduksi penisilin G. Cairan rendaman jagung adalah media fermentasi dasar yang terdiri dari asamamino, polipeptida, asam laktat dan mineral-mineral. Kualitas cairan rendaman jagung sangat bergantung pada derajat pengenceran hingga diperoleh konsentrasi yang diinginkan, sedangkan besarnya jumlah nutrient dan alkali yang ditambahkan kedalam media dasar disesuaikan dengan jumlah media fermentasi dasar ini.

proses pembuatan penisilin melibatkan proses fermentasi penisilin didahului oleh tahapan seleksi strain *Penicillium chrysogenum* pada media agar di laboratorium dan perbanyakan pada tangki seeding. *Penicillium chrysogenum* yang dihasilkan secara teoritis dapat mencapai konversi yield maksimum sebesar 13 – 29 %. Media fermentasi diumpankan ke dalam fermentol pada suasana asam (pH 5,5).Proses fermentasi ini diawali dengan sterilisasi media fermentasi melalui pemanasan dengan steam bertekanan sebesar 15 lb (120 0C) selama ½ jam. Sterilisasi ini dilanjutkan dengan proses pendinginan fermentol dengan air pendingin yang masuk ke dalam fermentol melalui coil pendingin.

2. Sefalosporin

Sefalosporin termasuk golongan antibiotika Betalaktam. Seperti antibiotik Betalaktam lain, mekanisme kerja antimikroba Sefalosporin ialah dengan menghambat sintesis dinding sel mikroba. Yang dihambat adalah reaksi transpeptidase tahap ketiga dalam rangkaian reaksi pembentukan dinding sel. Sefalosporin aktif terhadap kuman gram positif maupun garam negatif, tetapi spektrum masing-masing derivatebervariasi.



Struktur dan Aktivitas

Modifikasi R¬1 pada posisi 7 cincin betalaktam dihubungkan dengan aktivitas antimikrobanya, sedangkan substitusi R¬2 pada posisi 3 cincin dihidrotiazin mempengaruhi metabolisme dan farmakokinetiknya. Modifikasi R1 dan R2 berhubungan dengan masing-masing jenis sefalosporinnya.

Aktivitas sefalosporin :

Daya kerja sefalosporin ialah bakterisida.

Mekanisme kerja antimikrobanya dengan menghambat sintesis dinding sel mikroba (sintesis peptidoglikan yang diperlukan kuman untuk ketangguhan dindingnya). Jadi yang dihambat ialah reaksi transpeptidase tahap ketiga dalam rangkaian reaksi pembentukan dinding sel.

Spektrum kerja sefalosporin luas dan meliputi banyak kuman Gram-positif dan gram-negatif, termasuk E.coli, Klebsiella, dan Proteus.

Sifat Fisika Kimia

Sefalosporin terdiri dari cincin berupa inti siklik pada gugus amida dan dapat diikat berbagai radikal dan diperoleh berbagai jenis Sefalosporin. Dalam suasana basa atau pengaruh

enzim sefalosporinase inti β laktam terbuka sehingga Sefalosporin terurai menjadi asam penisiloat. Pengaruh amidase terurai menjadi asam 6-amino penisilinat.

Sifat-sifat Fisik kebanyakan sefalosporin berupa padatan yang berwarna putih, coklat, atau kuning muda, yang biasanya tidak berbentuk (amorf), tetapi kadang-kadang bisa berbentuk kristal. Sefalosporin umumnya tidak memiliki titik leleh yang tinggi. Sifat asamnya umumnya berasal dari gugus karboksilatnya yang terikat pada cincin dihidrothiazin. Nilai keasamannya, pKa, tergantung kondisi lingkungannya.Salah satu sifat fisik yang mencolok dari sefalosporin adalah frekuensi dalam spektrum inframerah. Absorpsi terjadi pada frekuensi tinggi (1770-1815 cm-1) yang berasal dari karbonil β-laktamnya. Dibandingkan dengan frekuensi gugus karbonil pada senyawa lain, misal karbonil ester (1720-1780 cm-1) dan amida (1504-1695 cm-1), bisa dibilang cukup tinggi. Beberapa sifat fisik sefalosporin ditampilkan dalam tabel di bawah ini.Sifat-sifat KimiaAdanya gugus β-laktam sangat mempengaruhi sifat kimia dari sefalosporin. Bentuk geometri cincin dengan ikatan rangkap di dalamnya, menjadikan sefalosporin sebagai molekul yang cukup stabil karena memungkinkan terjadinya resonansi.

Pengaruh lingkungan

Sefalosporin termasuk golongan antibiotika β-laktam. Seperti antibiotik β-laktam lain, mekanisme kerja antimikroba Sefalosporin ialah dengan menghambat sintesis dinding sel mikroba. Yang dihambat adalah reaksi transpeptidase tahap ketiga dalam rangkaian reaksi pembentukan dinding sel. Antibiotik β-laktamase bekerja membunuh bakteri dengan cara menginhibisi sintesis dinding selnya. Pada proses pembentukan dinding sel, terjadi reaksi transpeptidasi yang dikatalis oleh enzim transpeptidase dan menghasilkan ikatan silang antara dua rantai peptida-glukan.

Enzim transpeptidase yang terletak pada membran sitoplasma bakteri tersebut juga dapat mengikat antibiotik beta-laktam sehingga menyebabkan enzim ini tidak mampu mengkatalisis reaksi transpeptidasi walaupun dinding sel tetap terus dibentuk. Dinding sel yang terbentuk tidak memiliki ikatan silang dan peptidoglikan yang terbentuk tidak sempurna sehingga lebih lemah dan mudah terdegradasi. Pada kondisi normal, perbedaan tekanan osmotik di dalam sel bakteri gram negatif dan di lingkungan akan membuat terjadinya lisis sel. Selain itu, kompleks protein transpeptidase dan antibiotik beta-laktam akan menstimulasi senyawa autolisin yang dapat mendigesti dinding sel bakteri tersebut.

Dengan demikian, bakteri yang kehilangan dinding sel maupun mengalami lisis akan mati.

Sebagian besar dari sefalosporin perlu diberikan parenteral dan terutama digunakan di rumah sakit.

1. Generasi I, digunakan per oral pada infeksi saluran kemih ringan dan sebagai obat pilihan kedua pada infeksi saluran napas dan kulit yang tidak begitu parah dan bila terdapat alergi untuk penisilin.
2. Generasi II atau III, digunakan parenteral pada infeksi serius yang resisten terhadap amoksisilin dan sefalosporin generasi I, juga terkombinasi dengan aminoglikosida (gentamisin, tobramisin) untuk memperluas dan memperkuat aktivitasnya. Begitu pula profilaksis pada antara lain bedah jantung, usus dan ginekologi. Sefoksitin dan sefuroksim (generasi ke II) digunakan pada gonore (kencing nanah) akibat gonokok yang membentuk laktamase.
3. Generasi III, Seftriaxon dan sefotaksim kini sering dianggap sebagai obat pilihan pertama untuk gonore, terutama bila telah timbul resistensi terhadap senyawa fluorkuinon (siprofloksasin). Sefoksitin digunakan pada infeksi bacteroides fragilis.
4. Generasi IV, dapat digunakan bila dibutuhkan efektivitas lebih besar pada infeksi dengan kuman Gram-positif.

Cara pembuatan

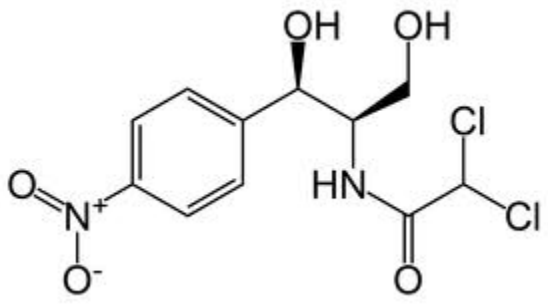
Pembuatan senyawa turunan sefalosporin biasanya dengan melakukan penyerangan menggunakan nukleofil seperti alkolsida atau hidroksilamin.Reaktivitas sefalosporin, Nu merupakan nukleofil dan X sebagai leaving group. Dari gambar dapat diketahui bahwa terdapat 2 kemungkinan pembentukan produk dengan serangan nukleofil.Jalur biosintesis penisilin dan sefalosporin memiliki kesamaan hingga padapembentukan isopenisilin N. Kedua biosintesis tersebut bermula dari kondensasi tigaasam amino, yaitu asam aminoadipic, sistein, dan valin. Reaksi ini berlangsungdengan adanya enzim ACV sintetase membentuk tripeptida (aminoadipil)sisteinilvalin, yang kemudian diubah menjadi bentuk siklik isopenisilin Ndengan bantuan enzim isopenisilin N sintetase. Jalur reaksi hingga terbentuknyaisopenisilin N dapat dilihat pada Gambar 3.3. Gambar 3.3. Pembentukan isopenisilin N dari tripeptida (sumber: Flickinger, 1999) Setelah terbentuk isopenisilin N, terdapat jalur yang berbeda

untukmikroorganisme penghasil penisilin (contohnya Penicillium chrysogenum) dansefalosporin (contoh Acremonium chrysogenum).

Pada biosintesis penisilin, rantaisamping a-aminoadipil diganti dengan sebuah rantai samping hidrofobik. Sedangkanpada Acremonium, isopenisilin N diubah menjadi penisilin N oleh enzim gabungananasil KoA sintetase dan anasil KoA rasimase yang disebut juga isopenisilin Nepimerase. Penisilin N kemudian diubah menjadi deasetoksisefalosporin C,mengembangkan cincin thiazolidin yang bermember 5 menjadi cincin dihidrothiazonbermember 6. Enzim yang bekerja adalah DAOC sintetase/DAC hidroksilase, yangjuga bertanggung jawab dalam hidroksilasi deasetoksisefalosporin C. pembentukan deasetilsefalosporin C. Langkah terakhir dari biosintesis ini yaituasetilasi dari deasetilsefalosporin C menjadi sefalosporin.

3. KLORAMFENIKOL

Kloramfenikol adalah antibiotik berspektrum luas yang mempunyai aktifitas bakteriostatik, dan pada dosis tinggi bersifat bakterisid. Kloramfenikol memiliki nama kimia 1- (pnitrofenil)-dikloroasetamido-1,3-propandiol, rumus molekul C11H12Cl2N2O5dan memiliki struktur:



Hubungan Struktur dengan Aktivitas

Kloramfenikol merupakan senyawa fenil propan tersubstitusi yang mempunyai dua unsur struktur tidak lazim untuk bahan alam yaitu suatu gugus nitro aromatik dan residu diklor asetil. Gugus R pada turunan kloramfenikol berpengaruh pada aktivitasnya sebagai anti bakteri Staphylococcus aureus. Kloramfenikol (R=NO2) mempunyai aktivitas antibakteri terhadap Staphyllococcus aureus yang optimal.

Untuk mendapatkan senyawa turunan kloramfenikol baru dengan aktivitas optimal, harus diperhatikan agar gugus R bersifat penarik elektron kuat dan mempunya sifat lipofilik lemah. Turunan kloramfenikol yang mempunyai gugus trifluoro lebih aktif daripada kloramfenikol terhadap E. coli. Turunan yang gugus hidroksilnya pada C3 terdapat sebagai ester juga digunakan dalam terapi.

Sifat Kloramfenikol

Pemerian	:	Hablur halus berbentuk jarum atau lempeng memanjang, putih hingga putih kelabu atau putih kekuningan.
Kelarutan	:	Sukar larut dalam air, mudah larut dalam etenol, dalam propilena glikol.
Titik Lebur	:	Antara 1490 dan 1530 C.
pH	:	Antara 4,5 dan 7,5.

Pengaruh Lingkungan

Stabilitas Salah satu antibiotik yang secara kimiawi diketahui paling stabil dalam segala pemakaian. Stabilitas baik pada suhu kamar dan kisaran pH 2-7, suhu 25oC dan pH mempunyai waktu paruh hampir 3 tahun. Sangat tidak stabil dalam suasana basa. Kloramfenikol dalam media air adalah pemecahan hidrofilik pada lingkungan amida. Stabil dalam basis minyak dalam air, basis adeps lanae.

Cara Pembuatan

Kloramfenikol adalah antibiotik yang dihasilkan oleh Streptomyces venezuelae, oraganisme yang pertama kali diisolasi tahun 1947 dari sample tanah yang dikumpulkan di Venezuela (Bartz, 1948). Sewaktu struktur materi kristalin yang relatif sederhana tersebut ditemukan antibiotik, antibiotik ini lalu dibuat secara sintetik.

Biosintesis kloramfenikol pada siklus hidupnya yang normal, Streptomyces venezuelae akan tumbuh dalam medium yang sesuai dan menghasilkan jumlah sel maximum, setelah itu berhenti pertumbuhannya, dan memasuki fase stasioner, akhirnya diikuti oleh kematian sel vegetatif atau pembentukan spora. Pada stadium ini, setelah sel-sel berhenti mambelah, metabolit sekunder mulai diproduksi. Metabolit sekunder mulai di produksi dalam jumlah besar dan kebanyakan disekresikan ke dalam medium biakan. Kebanyakan antibiotik merupakan metabolit sekunder.

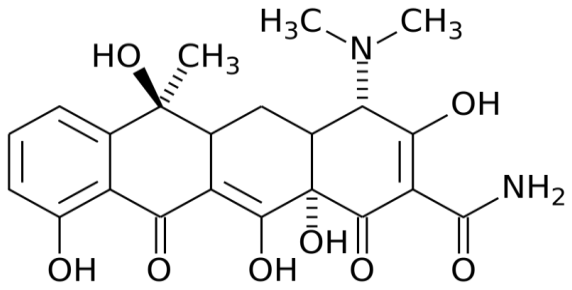
Proses isolasi Kloramfenikol menggunakan metode pemisahan Kromatografi Lapis Tipis pada mikroorganisme Streptomyces venezuelae. Kromatografi lapis tipis dikenal istilah fase diam dan fase gerak.

4. TETRASIKLIN

Tetrasiklin pertama kali ditemukan oleh Lloyd Conover. Berita tentang Tetrasiklin yang dipatenkan pertama kali tahun 1955. Tetrasiklin merupakan antibiotika yang memberi harapan dan sudah terbukti menjadi salah satu penemuan antibiotika penting. Antibiotik golongan tetrasiklin yang pertama ditemukan adalah klortetrasiklin yang dihasilkan oleh Streptomyces aureofaciens. Kemudian ditemukan oksitetrasiklin dari Streptomyces rimosus. Tetrasiklin sendiri dibuat secara semisintetik dari klortetrasiklin, tetapi juga dapat diperoleh dari spesies Streptomyces lain.

Tetrasiklin merupakan agen antimikrobial hasil biosintesis yang memiliki spektrum aktivitas luas. Mekanisme kerjanya yaitu blokade terikatnya asam amino ke ribosom bakteri (sub unit 30S). Aksi yang ditimbulkannya adalah bakteriostatik yang luas terhadap gram positif, gram negatif, chlamydia, mycoplasma, bahkan rickettsia. Generasi pertama meliputi tetrasiklin, oksitetrasiklin, klortetrasiklin. Generasi kedua merupakan penyempurnaan dari sebelumnya yaitu terdiri dari doksisiklin, minosiklin. Generasi kedua memilki karakteristik farmakokinetik yang lebih baik yaitu antara lain memiliki volume distribusi yang lebih luas karena profil lipofiliknya. Selain itu bioavailabilitas lebih besar, demikian pula waktu paruh eliminasi lebih panjang (> 15 jam). Doksisiklin dan minosiklin tetap aktif terhadap stafilokokus yang resisten terhadap tetrasiklin, bahkan terhadap bakteri anaerob seperti Acinetobacter spp, Enterococcus yang resisten terhadap Vankomisin sekalipun tetap efektif.

Struktur Kimia



Karakteristik struktur tetrasiklin adalah :

1. Turunan oktahidronaftasen yang terbentuk dari gabungan 4 buah cincin.
2. Mempunyai 5 atau 6 pusat atom asimetrik
3. Bersifat amfoter karena mengandung gugus yang bersifat asam (gugus hidroksil) dan yang bersifat basa (gugus dimetilamino)
4. Dengan asam kuat membentuk garam asam yang mudah larut dalam air dan cukup stabil, melalui protonisasi gugus dimetilamino pada C4.
5. Dengan basa kuat (NaOH, KOH, Ca(OH)2) membentuk garam basa yang tidak stabil dalam air.
6. Mempunyai gugus – gugus yang dapat membentuk ikatan hidrogen intramolekul.
7. Dapat membentuk kompleks dengan garam – garam (Ca, Fe, Mg)
8. Mempunyai tiga gugus yang mudah terionisasi yaitu gugus trikarbonilmetan (pKa3), fenoldiketon (pKa2), amonium kationik (pKa1).

9. Pada larutan pH 2 – 6 mengalami epimerisasi pada atom C4, membentuk epitetrasilin yang mempunyai aktivitas antibakteri yang lebih rendah
10. Asam kuat menyebabkan dehidrasi dengan mengambil gugus OH dari C6 dan atom H dari C5a sehingga membentuk ikatan rangkap antara C6 dan C5a, perpindahan ikatan rangkap dari C11a=C12 ke C11=C11a membentuk anhidrotetrasiklin yang tidak aktif.
11. Basa kuat akan memacu reaksi antara gugus OH pada C6 dengan gugus keton pada C11 sehingga ikatan rangkap C11=C11a putus membentuk cincin lakton, terbentuk isotetrasiklin yang tidak aktif

HUBUNGAN STRUKTUR AKTIVITAS TURUNAN TETRASIKLIN

1. Gugus farmakofor dengan aktivitas biologis penuh adalah senyawa semisintetik sansiklin karena mengandung struktur yang dibutuhkan untuk pembentukan khelat dan dipandang mempunyai peran penting pada pengangkutan turunan tetrasilin ke dalam sel bakteri dan penghambatan biosintesa protein di dalam sel
2. Struktur yang penting dalam aktivitas antibakteri turunan tetrasiklin adalah :
    a. Pengaturan linier dari empat cincin
    b. Konfigurasi pusat kiral pada C4, C4a dan C12a.
    c. Sistem planar fenol diketon pada cincin BCD
    d. Sistem elektron π yang berbeda (gugus fenoldiketon dan trikarbonilmetan).
    e. Gugus 4-dimetilamino untuk membentuk ion Zwitter agar obat dapat terdistribusi optimum dalam tubuh dan aktivitas in vivo
    f. Gugus karbonil pada C2
3. Struktur yang dapat diubah adalah :
    a. Konfigurasi pada C5a dan C6
    b. Cincin AB
    c. Satu atom H pada gugus amida yang terikat pada C2
    d. Daerah hidrofob pada C5 sampai C9 dapat diubah asal tidak mempengaruhi bentuk konformasi esensialnya.
4. Aktivitas akan meningkat bila :
    a. Substituen yang dapat meningkatkan kemampuan donor elektron dari gugus fenoldiketon
    b. Modifikasi pada C6 dan C7 menghasilkan turunan yang

i. mempunyai stabilitas kimia lebih besar
ii. memperbaiki sifat farmakokinetik
iii. meningkatkan aktivitas

5. Aktivitas akan menurun bila :
   a. Penambahan atau pengurangan jumlah cincin dan pembukaan cincin akan menghilangkan aktivitas.
   b. Penambahan atau pengurangan gugus farmakofor akan menyebabkan penurunan atau hilangnya aktivitas
6. Semua turunan tetrasiklin pada pH fisiologis mempunyai bentuk konfigurasi yang sama, gugus dimetilamino berada di bawah sistem yang planar dan kemungkinan membentuk ikatan hidrogen dengan gugus OH pada cincin C12a

Sifat obat

Tetrasiklin merupakan basa yang sukar larut dalam air, tetapi bentuk garam natrium atau garam HCl-nya mudah larut. Dalam keadaan kering, bentuk basa dan garam HCl tetrasiklin bersifat relatif stabil. Dalam larutan, kebanyakan tetrasiklin sangat labil sehingga cepat berkurang potensinya. Golongan tetrasiklin adalah suatu senyawa yang bersifat amfoter sehingga dapat membentuk garam baik dengan asam maupun basa. Sifat basa tetrasiklin disebabkan oleh adanya radikal dimetilamino yang terdapat didalam struktur kimia tetrasiklin, sedangkan sifat asamnya disebabkan oleh adanya radikal hidroksi fenolik.

Menurut farmakope Indonesia Edisi 4, Tetrasiklin memiliki pemerian serbuk hablur kuning, tidak berbau. Stabil di udara tetapi pada pemaparan dengan cahaya matahari kuat, menjadi gelap. Dalam laruta dengan pH lebih kecil dari 2, potensi berkurang dan cepat rusak dalam larutan alkali hidroksida (4).Tetrasiklin mempunyai kelarutan sangat sukar larut dalam air, larut dalam 50 bagian etanol (95%) P, praktis tidak larut dalam kloroform P, dan dalam eter P. Larut dalam asam encer, larut dalam alkali disertai peruraian (3).

Cara Pembuatan

Tetrasiklin diperolah denga cara deklorrinasi klortetrasiklina, reduksi oksitetrasiklina, atau dengan fermentasi**.** Tetrasiklin yang digunakan dalam terapi diperoleh secara mikrobiologik dari filtrat

biak jenis streptomyces atau dengan cara semisintetis. Pembuatan rolitetrasiklin dimulai dari tetrasiklin yang dengan paraformaldehid dan pirolidin akan teraminometilasi.

Dalam larutan air lambat laun akan terurai menjadi komponen akhir sampai terjadi kesetimbangan Antibiotik golongan tetrasiklin yang pertama ditemukan adalah klortetrasiklin yang dihasilkan oleh *Streptomyces aureofaciens*. Kemudian ditemukan oksitetrasiklin dari *Streptomyces rimosus.* Tetrasiklin sendiri dibuat secara semisintetik dari klortetrasiklin, tetapi juga dapat diperoleh dari spesies *Streptomyces* lain. Tetrasiklin diperolah denga cara deklorrinasi klortetrasiklina, reduksi oksitetrasiklina, atau dengan fermentasi.

Biosintesis tetrasiklin bermula dari karboksilasi asetil-KoA membentuk malonil-KoA dengan enzim asetil-KoA karboksilase. Malonil-KoA kemudian bereaksi dengan 2-oksosuksinamat menghasilkan malonamoil-KoA. 2-oksosuksinamat merupakan hasil dari transaminasi asparagin dengan enzim asam okso-asparagin transaminase. Malonamoil-KoA kemudian dikonversi lebih lanjut menjadi 4-hidroksi-6-metilpretetramida melalui 6-metilpretetramida. Senyawa inilah yang akan diubah menjadi 4-dedimethylamino-4-okso-anhidrotetrasiklin, yang merupakan intermediat dalam menghasilkan klorotetrasiklin dan tetrasiklin.

Pengaruh Lingkungan

Tetrasiklin harus disimpan di tempat yang kering, terlindung dari cahaya. Tetrasiklin apabila bereaksi dengan logam bervalensi 2 dan 3 (Ca, Mg, Fe) maka akan membentuk kompleks yang inaktif sehingga tetrasiklin tidak boleh diminum bersama dengan susu dan obat-obat antasida.

Obat ini dalam bentuk kering bersifat stabil, tidak demikian halnya bila antibiotika ini berada dalam larutan air. Untuk tetrasiklin sediaan basah perlu ditambahkan buffer. Dalam larutan tetrasiklin yang biasa digunakan untuk injeksi mengandung buffer dengan pelarut propylen glikol pada pH 7,5, dapat tahan 1 tahun pada suhu kamar sampai 45˚C. Bila pH lebih tinggi dari 7,5 maka tingkat kestabilan tetrasiklin akan menurun.

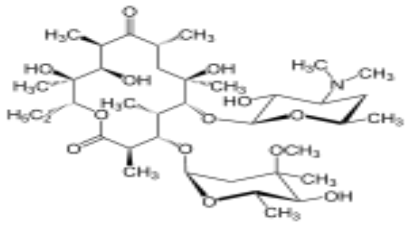
Tetrasiklin adalah salah satu antibiotik yang dapat menghambat sintesis protein pada perkembangan organisme. Antibiotik ini diketahui dapat menghambat kalsifikasi dalam pembentukan tulang. Tetrasiklin diketahui dapat menghambat sintesis protein pada sel prokariot maupun sel eukariot. Mekanisme kerja penghambatannya, yaitu tetrasiklin menghambat masuknya aminoasil-tRNA ke tempat aseptor A pada kompleks mRNA-ribosom, sehingga menghalangi penggabungan asam amino ke rantai peptide .

5. MAKROLID

Sejarah makrolida diawali pada awal 1970-an, ketika perusahaan Sankyo dan Merck berhasil mengisolasi milbemisin dan avermektin yang memiliki struktur mirip, dan ternyata efektif digunakan sebagai insektisida. Keduanya merupakan hasil fermentasi yang memanfaatkan Streptomyces yang berbeda. Makrolida adalah salah satu kelas poliketida. Makrolida merupakan sekelompok obat (khususnya antibiotik) yang aktivitasnya disebabkan karena keberadaan cincin makrolida, cincin lakton besar yang berikatan dengan satu atau lebih gula deoksi, biasanya cladinose dan desosamine. Cincin laktonnya biasanya tersusun dari 14-, 15-, atau 16- atom.

Antibiotik makrolida digunakan untuk menyembuhkan infeksi yang disebabkan oleh bakteri-bakteri Gram positif seperti Streptococcus Pnemoniae dan Haemophilus influenzae. Penggunaannya merupakan pilihan pertama pada infeksi paru-paru. Digunakan untuk mengobati infeksi saluran nafas bagian atas seperti infeksi tenggorokan dan infeksi telinga, infeksi saluran nafas bagian bawah seperti pneumonia, untuk infeksi kulit dan jaringan lunak, untuk sifilis, dan efektif untuk penyakit legionnaire (penyakit yang ditularkan oleh serdadu sewaan). Sering pula digunakan untuk pasien yang alergi terhadap penisilin. Spektrum antimicrobial makrolida sedikit lebih luas dibandingkan penisilin. Sekarang ini antibiotika Makrolida yang beredar di pasaran obat Indonesia adalah Eritomisin, Spiramisin, Roksitromisin, Klaritromisin dan Azithromisin.

Struktur kimia



Karakteristik makrolida :

1. Cinicin lakton sangat besar, biasanya mengandung 12 – 17 atom

2. Gugus keton

3. Satu atau dua gula amin seperti glikosida yang berhubungan dengan cincin lakton

4. Gula netral yang berhubungan dengan gula amino atau pada cincin lakton

5. Gugus dimetilamino pada residu gula, yang menyebabkan sifat basis dari senyawa dan kemungkinan untuk dibuat dalam bentuk garamnya.

Berikut ini struktur kimia dari beberapa contoh antibiotic golongan makrolida :

1) Eritromycin

Eritromisin termasuk antibiotika golongan makrolid yang sama-sama mempunyaicincin lakton yang besar dalam rimus molekulnya.

Eritromisin terdiri dari :

a) Aglikon eritronolid.
b) Gula amino desosamin dan gula netral kladinosa.
c) Membentuk garam pada gugus dimetilamino (3') dengan asam, contoh: garam stearat bersifat sukar larut dalam air dengan rasa yang sedikit pahit.
d) Membentuk ester pada gugus hidroksi (2') yang tetap aktif secara biologis dan aktivitasnya tidak tergantung pada proses hidrolisis.contoh: ester-ester etilsuksinat, estolat, dan propinoat yang tidak berasa.

Struktur umum dari ertromycin ditunjukkan diatas cincin makrolida dan gula-guladesosamin dan kladinose. Obat ini sulit larut dalam air (0,1%) namun dapat langsunglarut pada zat-zat pelarut organik. Larutan ini cukup satabil pada suhu 4oC, namundapat kehilangan aktivitas dengan cepat pada suhu 20oC dan pada suhu asam Ertromycin biasanya tersedia dalam bentuk berbagai ester dan garam.

2) Oleandomycin Fosfat

Didapat dari Streptomyces antibioticus, strukturnya terdiri dari:

a) Aglikon oleandolida
b) Gula amino desosamin
c) Gula netral L-oleandrosa

Asetilasi 3 gugus hidroksi bebas dari oleandomisin menghasilkan troleandomisin, yangmempunyai 2 keuntungan dibanding oleandomisin yaitu praktis tidak berasa dan kkadarobat dalam darah lebih cepat dan lebih tinggi.

Sifat obat Makrolida

- Eritromisin

  Eritromisin sulit larut dalam air (0,1%) namun dapat langsung larut pada zat-zat pelarut organik. stabil dalam suasana asam, zat berupa kristal kuning. Larutan ini cukup satabil pada suhu 4oC, namun dapat kehilangan aktivitas dengan cepat pada suhu 20oC dan pada suhu asam. Ertromycin biasanya tersedia dalam bentuk berbagai ester dan garam.

Pengaruh lingkungan

Makrolida mudah didegradasi di lingkungan sehingga tidak berpotensi menjadi pencemar lingkungan. Secara umum, penerimaan masyarakat terhadap senyawa alami juga lebih baik dibandingkan dengan senyawa sintetik.

Cara Pembuatan

Antibiotik Makrolida dihasilkan oleh beberapa bakteri : Eritromisin berasal dari Streptomyces erythreus, Saccharopolyspora erythraea dan Sarcina lutea. Oleandomisin berasal dari Streptomyces antibioticus, karbamisin berasal dari Streptomyces halstedii dan Spiramisin berasal dari Streptomyces ambofaciens. Makrolida menghambat ribosom 50S melalui proses salah pemasanganpada proses pemanjangan peptida. Makrolida penting adalah eritromisin yang menghambat bakteri grampositif seperti Haemophilus, Mycoplasma, Chlamydia,dan Legionella. Makrolida baru dan lebih kuataktivitas antibakteri daripada eritromisin adalah azitromisin dan claritromisin. Linsinoid berperan samaseperti makrolida. Linsinoid penting adalah clindamisin. Baik makrolida dan linsonoid merupakan agen bakteriostatik dan hanya menghambat pembentukan rantai peptida.

6. AMINOGLIKOSIDA

Aminoglikosida adalah antibiotika dengan struktur kimia yang bervariasi, mengandung basa deoksistreptamin atau streptidin dan gula amino 3-aminoglukosa, 6-aminoglukosa, 2,6 diaminoglukosa, garosamin, D-glukosamin,L-N-metilglukosamin, neosamin dan purpurosamin. Pada umumnya merupakan senyawa bakterisiddapat menghambat pertumbuhan bakteriGram-positif dan Gram negative serta efektif terhadap mikobakterri. Dalam bentuk garam sulfat untuk hidroklorida bersifat mudah larut dalam air. Tidak diabsorbsi oleh saluran cerna sehingga untuk pemakaian sistematik tidak dapat diberikan secara oral dan harus diberikan secara parenterl. Biasanya melalui njeksi intramuscular.

Turunan aminoglikosida yang sering digunakan antara lain adalah streptomisin, kanamisin, gentamisin, neomisin, tobramisin, amikasin, netilmisin, dibekasin dan spektinomisin.

HUBUNGAN STRUKTUR DAN AKTIVITAS

Pada umumnya turunan aminoglikosida mengandung tiga cincin yang dhubungakan melalui jembatan eter .Sebagai contoh adalah strutur kanamisin

Modifikasi pada cincin I

Cincin I sangat penting untuk aktivitas oleh karena merupakan sasaran utama dalam penginaktifkan enzim bakteri dan menenntukan karateristik luas spectrum antibakteri.

a. Gugus-gugus amino pada 6’ dan 2’ berhubungan dengan kekuatan antibakteri. Kanmisin A yang mengandung kedua gugus tersebut lebih aktif dibandng kanamisin B (6’-amino, 2’-hidroksil) atau kanamisin C (6’-hidroksil, 2’-amino).
b. Metilasi pada posisi C-6’ menyebabakan senyawa tahan terhadap proses asetilasi enzimatik dari gugus 6’-amino tanpa menurunkan aktivitas antibalteri secara bermakna.
c. Hilangnya gugus 3’hidroksil atau 4’-hidroksil atau keduanya tdak menurunkan kemampuan anti bakteri kanamisin. Gentamisin, netilmisin, dan sisomisin tidak mengandung gugus

tersebut, sehingga tidak diinaktifkan oleh enzim fosfotranferase, tetapi kemampuan antiiotik untuk mengikat ribosombakteri berkurang.

1. Modifikasipada pada cincin II

Cincin II sangat sensitive terhadap perubahan struktur, modifikasi gugus funsional akan menghilangkan aktivitas antibakteri, kecuali :

a. Asetilasi pada gugus I-amino dari kanamisin. Menghasilkan amikasin, tidak menyebabkan hilangnya aktivitas
b. N-etilasi dari sisomisin, menghasilkan netilmisin, memperpanjang masa kerja senyawa induk karena than terhadap penginaktifkan oleh beberapa enzim endogen
c. Hilangnya atom O dari gugus 5-hidroksil sisomisin, mengasilkan 5-deoksisisomisin, menyebabkan senyawa tahan terhadap enzim yang mengasetilasi gugus 3-amino

2. Modifikasi pada cincin III

Gugus fungsional pada cincin III dapat diganti tanpa menimbulkan penurunan aktivitas yang bermakna.

Turunan aminoglikosida adalah antibiotika dengan spectrum luas, efektif terhadap basil garam-negatiff, seperti *E. coli*, *Enterobacter sp*., *Klebsiella sp*., *Proteus sp*., *salmonella sp., Shigella sp. Serratia sp.* Beberpa diantaranya , seperti streptomisin dan kana misin efektif terhadap *mycobacterium tuberculosis.*

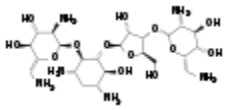
Pada pengobatan infeksi tertentu, turunan aminoglikosida sering dikmbinasi dengan antibiotika β-laktan karena :

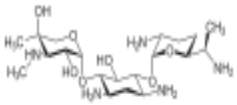
1. Mempunyai efek sinergis;
2. Dapat mencegah ketahanan yang mendadak;
3. Dapat memperluas spectrum antibakteri.

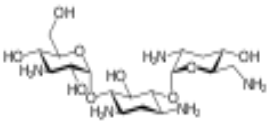
Contoh : kombinasi penisilin G dengan strptomisin.

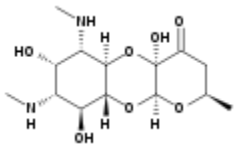
Turunn amino glikosida menimbulakn toksisitas pada kedua cabang saraf cranial VIII dan kemungkinan dapat menyebabkan ketulian yang tak terpulihkan. Efek samping lain adalah nefrotoksik, pemblok saraf otot, reaksi alergi, kelinan darah dan menimbulakn suprainfeksi.

Contoh :

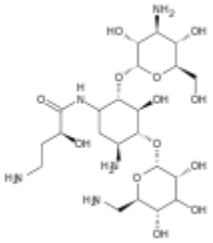
1.  Neomisin sulfat (neobiotic) dihasilkan dari kultur *Streptomyces fradiae.* pada penggunaan sistematiktoksisitasnya besar sehingga dianjurkan hanya untuk pemakaian setempat. Untuk pemakaian setempat, neomisinsering dikombinasikan dengan Zn-basitrain untuk pengobatan infeksi *Staphylococcus sp.* dan *Streptococcus sp.* Dosis : salep 0,5%

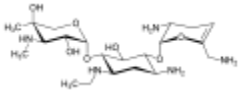
2.  Gentamisin (garamycin, gentamerck, pyogenta). Didapatkan melalui fermentasi dari *Microspora pupurae* atau *M. echinophora.* Gentamisin digunakan untuk parenteral terutama untuk pengobatan infeksi Gram-negatif yang berat, seperti *Pseudomonas sp.* Kadar serum tertinggi dicapai dalam 0,5 jam sesusah pemberian I.v dan 1 jam sesudah pemberian I.M., dengan waktu paro ± 2 jam. Secara setempat gentamisin digunakan untuk pengobatan infeksi *Pseudomonas sp.* Dan bakteri Gram-negatif lain, pada luka bakar, infeksi pada mata dan telinga. Dosis I.M atau I.V : 3-5 mg/kg bb/hari dalam dosis terbagi 3 dd, selama 7-10 hari. Dosis setempat, salep atau larutan : 0,1-0,3% 2-4 kali sehari.

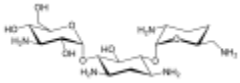
3.  Tobramisin sulfat (dartobcin), didapatkan melalui fermentasi dari *Streptomyces tenebrarius.* Tobramisin efektif terhadp infeksi Gram negative, seperti *Pseudomonas aeruginosa, E. coli, Enterobacter sp., Klebsiella sp., Proteus sp., Salmonella sp., Shigella sp. Serratia sp.,* serta Gram-positif seperti *S. aureus.* Tobramisin digunakan secara parenteral, untuk pengobatan infeksi pada sistem saraf pusat, saluran urogenital, saluran cerna, saluran nafas, kulit, tulang dan septikemi. Kadar serum tertinggi obat dicapai dalam 0,5-1,5 jam sesudah pemberiaaan intramuscular dan 15 menit sesudah pemberian intravena. Waktu paronya ± 2 jam, dan kadar dalam plasma dipelihara selama 8 jam. Dosis I.M atau I.V : 1 mg/kg bb 3 dd, selama 7-10 hari.

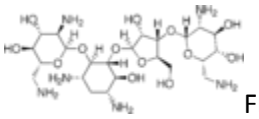
4.  Spektinomisin di Hcl (trobicin), didapatkan melalui fermentasi dari *Streptomyces sptabilis.* Spektinomisin digunakan secara parentral sebagai obat pilihan untuk

pengobatan gonorhu, yang disebabkan oleh *Neisseria gonorrhoae,* dan tidak efektif untuk pengobatab sifilis. Kadar serum obat dicapai dalam 1 jam sesudah pemberian intramuscular, dengan waktu paro ± 2 jam, kadar terapetik dalam plasma dipelihara selama 8 jam. Dosis I.M : untuk pengibatan gonorhu 2-4 g dosis tunggal

5.  Amikasin sulfat (Amikin, Mikasin), kegunaan dan sifat-sifat mirip dengan tobramisin sulfat. Dosis I.M atau I.V : 7,5 mg/kg bb 2 dd, selama 7-10 hari.

6.  Netilmisin sulfat (netromycin), kegunaan dan sifat miripdengan gentamisin sulfat. Dosis I.M ataulI.V : 150 mg 2 dd

7.  Dibekasin sulfat (Dibekacin), kegunaan dan sifat-sifat mirip dengan tobramisin sulfat. Dosis I.M : 100 mg/hari 1-2 dd, selama 7-10 hari. Untuk obat tetes mata setempat : larutan 0,3%, 2 tetes 4 dd.

8.  Framisetin sulfat, adalah turunan aminoglikosida dengan spectrum luas, digunakan secara setempat untuk pengobatan infeksi pada mata, telinga dan kulit. Sediaan obat tetes mata dan telinga (Sofradex) dan bentuk sediaan plester tipis (sufratulle), mengandung framisetin sulfat 1%.

Sifat obat

- Neomisin sulfas

Pemerian serbuk putih atau putih kekuningan ,hamper tidak berbau , higroskopis .

Kelarutan mudah larut dalam 3 bagian air , dalam 1 bagian air larut perlahan-lahan ,sangat sukar larut dalam etanol ,praktis tidak larut dalam klorofrom , dalam eter dan dalam aseton .

Keasaman –kabasaan pH larutan 3,3 % b/v 5,0 sampai 7,5 . Susut pengeringan t idak lebih dari 8,0 %,pengeringan dilakukan dalam hampa udara diatas fosforpentoksida pada suhu 60 derajat selama 3 jam .

Pengaruh lingkungan

neomisin mempunyai gugus amino kationik, merupakan aminogliksida yang sangat nefrotoksik, dibandingkan streptomisin, dengan 3 gugus amino yang sedikit toksik.
Gentamisin dan tobramisin , dengan 5 gugus amino mempunyai toksisitas sedang dibandingkan amikasin dan netilmisin, dengan 4 dan 3 gugus amino, yang biasanya sedikit toksik. Pengikatan sel epitel tubular diikuti oleh transport intraseluler dan konsentrasi dalam lisosom. Ikatan berikutnya dengan fosfolipid menyebabkan terjadinya agregasi dan penghambatan aktivitas fosfolipase (DiPiro, 2002).

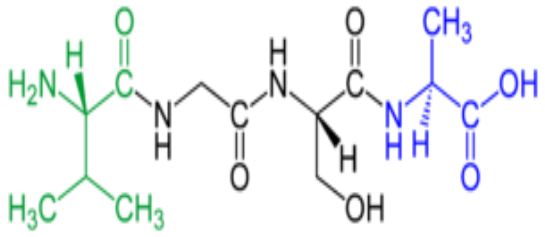
cara pembuatan

Sekali diketahui urutan struktur gen mikroorganisme penghasil-antibiotika, dengan teknik rekayasa genetika memungkinkan pembuatan antibiotika baru. Cara utama dalam menemukan antibiotika baru yaitu melalui *'screening'*. Dengan pendekatan tersebut, sejumlah isolat yang kemungkinan mikroorganisme penghasil-antibiotika yang diperoleh dari alam dalam kultur murni, selanjutnya isolat tersebut diuji untuk produksi antibiotika dengan bahan yang "*diffusible"* , yang menghambat pertumbuhan bakteri uji. Bakteri yang digunakan untuk pengujian, dipilih dari berbagai tipe, dan mewakili atau berhubungan dengan bakteri patogen. Prosedur pengujian mikroorganisme untuk produksi antibiotika adalah metode goressilang, pertamakali digunakan oleh Fleming. Dengan program pemisahan arus, ahli mikrobiologi dapat dengan cepat mengidentifikasi, apakah antibiotika yang dihasilkan termasuk baru atau tidak. Sekali ditemukan organisme penghasil antibiotika baru, antibiotika dihasilkan dalam sejumlah besar, dimurnikan, dan diuji toksisitas dan aktivitas terapeutiknya kepada hewan yang terinfeksi. Sebagian besar antibiotika baru gagal menyembuhkan hewan uji, dan sejumlah kecil dapat berhasil dengan baik. Akhirnya, sejumlah antibiotika baru ini sering digunakan dalam pengobatan dan dihasilkan secara komersial

7. POLIPEPTIDA

Antibiotic polipeptida mempunyai struktur sangat kompleks, mengandung polipeptida yang biasa membentuk suatu siklik. Sumber utama turunan antibiotika ini adalah *Bacillus sp. dan Strptomyces sp.*Polipeptida berasal dari Bacillus polymixa. Bersifat bakterisid berdasarkan kemampuannya melekatkan diri pada membran sel bakteri sehingga permeabilitas meningkat dan akhirnya sel meletus. Meliputi: polimiksin B dan polimiksin E (colistin), basitrasin dan gramisidin. Spektrumnya sempit polimiksin hanya aktif terhadap bakteri gram negatif. Sebaliknya basitrasin dan gramisidin aktif terhadap kuman gram positif. Penggunaan: karena sangat toksis pada ginjal dan organ pendengaran, maka penggunaan secara sistemik sudah digantikan lebih banyak digunakan sebagai sediaan topikal (sebagai tetes telinga yang berisi polimiksin sulfat, neomisin sulfat, salep mata, tetes mata yang berisi basitrasin, neomisin.

Struktur kimia



Turunan ni mempunyai karateristik tertentu yang unik bila dibandingkan dengan peptide hewan atau tanaman alam, yaitu :

1. Sebagian besar mikroorganisme yang mensintesis antibiotika polipeptia menghasilakan banyak senyawa yang gugus-gugus kimianya saling berhubungan, daripada substansi tunggal
2. Antibiotika peptide yang sama dapat dihasilakan oleh mikroorganisme dengan taksonomi yang berbeda
3. Banyak dari antibiotic polpeptida mengandung lemak selain asam amino, yang tidak terdapat pada peptide hewan atau tanaman alam.
4. Aktivitas antibakteri antibiotika polipeptida secara langsung berhubungan dengan struktur kimianaya. Sedikit modifikasi kimia menghasilkan perubahan yang nyata dasi sifat biologis.

5. Antibotika peptide yang strukturnya bervariasi kemungkinan menghambat pertumbuahan bakteri melalui mekanisme kerja yang sama.

Sifat obat

- Polynyxini – B sulfas

Pemerian serbuk , putih sampai putih kuning gading ,tidak berbau , atau berbau lemah .

Kelarutan mudah larut dalam air ,sukar larut dalam etanol .keasaman – kebasaan pH larutan 2,0 % b/v 5,0 sampai 7,0 .sisa pemijaran tidak lebih dari 1,0 %.susut pengeringan tidak lebih dari 8,0 %,pengeringan dilakukan dalam hampa udara pada suhu 60derajat selama 3 jam.

Pengaruh lingkungan

Potensi pada etiket yang tertera pada etiket harus terletak antara potensi yang diperoleh pada batas keyakinan.jika dimaksudkan untuk injeksi harus memenuhi syarat tambahan berikut :

Toksisitas abnormal memenuhi uji toksisitas abnormal yang tertera pada uji keamanan hayati ,sebagai dosis uji digunakan larutan 0,5 ml dalam larutan natrium klorida yang mengandung zat uji yang setara dengan 1200 UI per ml .pirogenitas yang tertera pada uji keamanan hayati ,sebagai dosis uji digunakan sejimlah zat uji yang mengandung tidak kurang dari 20.000 UI . sterilitas memenuhi uji sterilitas yang tertera pada uji keamanan hayati .penyimpanan dalam wadah tertutup baik ,terlindung dari cahaya ,jika dimaksudkan untuk injeksi disimpan dalam wadah steril tertutupkedsp .

Penggunaan antibiotika polipeptida dibedakan dlam tiga kelompok, yitu :

1. Antibiotika yang bersifat asam, mengandung gugus karboksilat bebas dan menunjukan bagian srtuktur yang nonosiklik.
2. Antibiotic yang bersifat basa, mengandung gugus amino bebas dan juga menunjukan bagian stuktur yang nonsiklik.
3. Antibiotika yang bersifat netral, tidak mempunyai gugus karboksilat dan amino bebas, karena strukturnya dalam bentuk siklik, atau gugus reaktif diatas dinetrlkanmelalui formilasi

Antibiotika polipeptida pada umumnya mempunyai spectrum aktivitas sempit, conto : gramisidin hanya aktif terhadap bakteri Gram-positif sedang polimiksin hanya aktif terhadap bakteri Gram-negatif

Mekanisme kerja

Bebrapa antibiotika polipetida, seperti tirotrisin, polimiksin B dan kolistin, merupakan molekul yang amfifil, mengandung gugus-gugus lifofil dan hidrofil yang terpisah. Bentuk siklik dan gugus yang bersifat basa cukup berperan dalam menunjukan aktivitas antibakteri. Antibiotika polipeptida dapat menyebabkan ketidakteraturan strutur membrane sitoplasma dan kehilangan fungsinya sebagai rintangan permeable struktur membrane sitoplasma dan kehilangan fungsinya sebagai rintangan permeable, sehingga on-ion yang secara normalada dalam sel akan ke luar dan menyebabkan bakteri mengalami kematiaan.

Gramisidin, dapat membentuk saluran transmembran ("pori"), dimana ion-ion keluar-masuk secara difusi melalui "pori" yang berbeda sehingga membrane kehilangan fungsinya sebagai rintangan yang permeable.

Basitrsin, adalah bakterioststik hanya pada fase pertumbuhan bakteri. Senyawa ini dapat mengambat secara langsung enzim peptidoglikan sintetase dan menyebabkan hambatan pembentukan dinding sel bakteri sehingga bakteri mengalami kematian. Pada tingkat molekul basitrasin berinteraksi secar khas dengan turunan pirofosfat dari undekaprenil alcohol tersebut menyebabakan kerusakan membrane. Pada kadar tinggi basitran dapat menimbulakn ketidak teraturaan membrane.

Contoh :

1. Tirotriksin, diisolasi dari kultur *Bacillus brevis,* mengandung dua campuran antibiotika, yaitu, gramisidin 10-20% dan tirosidin. Gramisidin lebih aktif dibndingkan tirosidin. Gramisidin terdiri dari gramisidin A_1, A_2, B_1, B_2 dan C, sedang tirosidin terdiri dari tirosidin A, B, C dan D, perbedaan struktur terutama pada asam aminonya. Gramisidin efektif terutama terhadap bakteri Gram-positif dan beberapa bakteri Gram-negatif, dan hanya digunakan untuk pemakian setempat karena secara sistematik sengat toksik, yaitu dapat menimbulakn kerusakan sel darah merah, obat tidak diabsorbsi dalam saluran cerna sehingga aman untuk pengobatan infeksi kerongkongan. Dosis setempat : 0,05-0,30%, dan dihindari pemakaian obat pada luka yang terbuka
2. Basitrasin, diisolasi dari *Bacillus subtilis* dan *B. linchenformis.* Sekarang telah diketahui 10 jenis basitrasin yaitu basitrasin A, A', B, C, D, E, F_1, F_2, F_3 dan G. Basitrasin yang diperdagangkan adalah basitrasi A dengan seikit campuran basitrasin B, D, E, dan F. Basitrasi digunakan secara setempat

terutama untuk pengobatan infeksi *Staphylococcus sp.* dan *Streptococcus sp.* Superfisal. Obat sering dikombinasi dengan antibiotika lain seperti neomisin, polimiksin B dan kadang dengan kortikosteroid. Walupun lebih bnayak digunakan secara setempat,basitrasin juga efektif untuk sejumlah infeksi sistemik bila diberikan secara intramukular. Secar oral obat tidak diabsorbsi oleh saluran cerna dan kadang-kadang digunakan untuk pengobatan infeksi amuba. Potensi per mg tidak kurang dari 40 unit USP. Dosis setempat : 500 unit/g salep kulit atau mata, dioleskan 2-3 kali sehari, dosis I.M : 10.000-20.000 unit 3-4 dd.

3. Polimiksin b sulfat, diisolasi dari *Bacillus polymyxa* dan *B. aerosporus greer.* Dari species *Bacillus* diatas dapat diidentifikasikan polimiksin A, B_1, B_2, C, D_1, D_2, E_1 (kolistin B), M, sirkulin A dan B, dan poli peptin. Polimikksin B mengandung dua fraksi yang struturnya hanya berbeda pada satu komponen asam lemak. Polimiksin B_1 mengandung asam isopelargonatsedangkan polimiksin B_2 mengandung asam isooktanoat. Polimiksin B efektif terutama terhadap bakteri Gram-negatif. Walaupun lebih banyak digunakan secara setempat , polimiksin B juga efektif untuk sejumlah infeksi sistemik bila deberikan secara intramukular. Secara oral tidak di absorbs oleh saluran cerna dan kadang-kadang digunakan untuk pengobatan infeksi usus seperti pseudomonas enteritis dari infeksi *Shigella*. Potensi per mg tidak kurang dari 6000 unit USP. Dosis setempat : 20.000 unit/g kulit dan mata, diberikan 2-3 kali sehari, dosis I.M :5.000-7.500 unit/kg bb 4 dd.
4. Kolistin sulfat (colistine), diisolusi dari *Bacillus polymyxa* var. *colistinus*, suatu polipeptida yang heterogen dengan komponen yang dominan adalahkolistin A. disebabkan oleh bakteri Gram-negatif, seperti *aerobacter, Escherichia, Klebsiella, Pseudomonas, Salmonella dan Shigella.* Secar oral obat tidak di absorbs oleh saluran cerna dan digunakan untuk pengobatan infesi usus seperti disentri basiler, entrokolitis dan gastroenteritis yang disebabkan oleh bakteri Gram-negatif. Potensi 1UI (Internasinalo Unit) = 0,00004878 mg. dosis :3-15 mg/kgbb/hari, dalam dosis terbagi 3 kali, dosis I.M : 1,25 mg/kgbb 2-4 dd.

Cara pembuatan

Penemuan ini berkenaan dengan polipeptida anti-trombin yang diisolasikan dari lintah Hirudinaria manillensis dan proses pembuatannya. Polipeptida menurut penemuan ini dapat dimodifikasi lewat cara pemanjangan asam amino pada salah satu atau setiap ujungnya, dan dapat dikenakan modifikasi pasca-translasi. Polipeptida anti-trombin tersebut dapat dibuat dengan mengisolasikannya dari jaringan atau hasil sekresi lintah Hirudinaria manillensis tetapi dapat juga

disintesa melalui metode DNA rekombinan. Berdasarkan aspek yang belakangan ini, maka penemuan ini memberikan rantai DNA, vektor ekspresi serta deretan inang untuk pembuatan polipeptida dengan metode rekombinan. Polipeptida anti-trombin menurut penemuan ini ternyata bermanfaat untuk dipakai dalam perawatan trombosis pembuiuh darah, oklusi shunt vaskuler dan koagulasi intravaskuler hasil desiminasi yang diinduksi oleh thrombin.

KESIMPULAN

- Hal yang perlu diperhatikan sewaktu menggunakan antibiotika Penisilin **:**

 Amati tanda-tanda alergi Penisilin, seperti ruam atau gatal, yang timbul dalam waktu 20 menit (atau setelah beberapa hari). Waspadalah terutama bila terjadi kesulitan bernafas, rasa tercekik, pusing, cemas, lemah, dan berkeringat. Laporkan segera pada dokter gejala-gejala tersebut.

 Minumlah semua obat anda, walaupun anda sudah merasa sembuh, menghentikan pengobatan lebih awal dapat menyebabkan kekambuhan.

 Jika anda lupa minum obat satu dosis, minumlah segera mungkin. Lalu jarak minum dosis obat yang tersisa pada hari itu diperpendek semuanya untuk memperbaiki dosis yang terlupa. Penisilin bekerja efektif bila kadar Penisilin dalam tubuh anda tetap.

 Hindari makanan yang asam (jeruk asam, vitamin c) yang akan mengurangi keefektifan Penisilin.

- Cephalosporin (masih segolongan dengan Beta-laktam) memiliki mekanisme kerja yang hampir sama yaitu dengan menghambat sintesis peptidoglikan dinding sel bakteri. Normalnya sintesis dinding sel ini diperantarai oleh PBP (Penicillin Binding Protein) yang akan berikatan dengan D-alanin-D-alanin, terutama untuk membentuk jembatan peptidoglikan. Namun keberadaan antibiotik akan membuat PBP berikatan dengannya sehingga sintesis dinding peptidoglikan menjadi terhambat.
- Macrolide, meliputi Erythromycin dan Azithromycin, menghambat pertumbuhan bakteri dengan cara berikatan pada subunit 50S ribosom, sehingga dengan demikian akan menghambat translokasi peptidil tRNA yang diperlukan untuk sintesis protein. Peristiwa ini bersifat bakteriostatis, namun dalam konsentrasi tinggi hal ini dapat bersifat bakteriosidal. Macrolide biasanya menumpuk pada leukosit dan akan dihantarkan ke tempat terjadinya infeksi. Macrolide biasanya digunakan untuk *Diphteria*, *Legionella mycoplasma*, dan *Haemophilus*.
- Aminoglycoside meliputi Streptomycin, Neomycin, dan Gentamycin, merupakan antibiotik bakterisidal yang berikatan dengan subunit 30S/50S sehingga menghambat sintesis protein. Namun antibiotik jenis ini hanya berpengaruh terhadap bakteri gram negatif.

- Tetracycline merupakan antibiotik bakteriostatis yang berikatan dengan subunit ribosomal 16S-30S dan mencegah pengikatan aminoasil-tRNA dari situs A pada ribosom, sehingga dengan demikian akan menghambat translasi protein. Namun antibiotik jenis ini memiliki efek samping yaitu menyebabkan gigi menjadi berwarna dan dampaknya terhadap ginjal dan hati.
- Chloramphenicol merupakan antibiotik bakteriostatis yang menghambat sintesis protein dan biasanya digunakan pada penyakit akibat kuman *Salmonella*.

- Polypeptida meliputi Bacitracin, Polymixin B dan Vancomycin. Ketiganya bersifat bakterisidal. Bacitracin dan Vancomycin sama-sama menghambat sintesis dinding sel. Bacitracin digunakan untuk bakteri gram positif, sedangkan Vancomycin digunakan untuk bakteri *Staphilococcus* dan *Streptococcus*. Adapun Polymixin B digunakan untuk bakteri gram negatif.

- Obat untuk semua antibiotic seharusnya diminum sesuai aturan ,dan dihabiskan untuk menghindari terjadinya resistensi terhadap antibiotic.

DAFTAR PUSTAKA

Anonim, 2000, *Informatorium Obat Nasional Indonesia 2000*, Dirjend POM, Departemen Kesehatan, Jakarta.

Anonymous- c. 2009. *Dasar-dasar Mikrobiologi.* (online). Tersedia:Mikrobiologi.html. (Diakses tanggal 8 maret 2013).

Crueger, W., dan Crueger, A., 1988, *Bioteknology: Textbook of industrial Mikcrobiology*, Madison Inc., New York

Depkes RI ,1979.Farmakope Indonesia edisi III.Jakarta

Huga, W.B.,dan Russel, A.D., 2000, *Pharmaceutical Microbilogy.*, Blackwell Scientific Piblication, London

Muniz, Carolina Campos, et al (2007). *Penicllin and Cephalosporin Production: A Historical Perspective*. Journal of Microbiology. Vol 49 No: 3-4, December 2007

T.pratiwi, Sylvia. 2008. *Mikrobiologi farmasi*. Erlangga : jogya katarta