

SINTESIS *N*-3-CHLOROBENZOYLAMOXICILLIN DAN UJI AKTIVITAS ANTIBAKTERINYA TERHADAP *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853

Ika T. D. Kusumowati^a, Siswandonob, Marcellino Rudyantob

^a Fakultas Farmasi, Universitas Muhammadiyah Surakarta, Jalan A Yani Tromol Pos 1 Pabelan
Surakarta 57162, Indonesia

^b Fakultas Farmasi, Universitas Airlangga, Jalan Darmawangsa Dalam, Surabaya 60286,
Indonesia

ABSTRAK

Senyawa *N*-3-klorobenzoilamoksisilin dibuat dengan mereaksikan 3-klorobenzoilklorida dengan gugus amina dari amoksisilin (reaksi asilasi). Reaksi yang terjadi merupakan reaksi substitusi nukleofilik, gugus amina primer amoksisilin yang bersifat nukleofil akan menyerang atom C dari gugus C=O turunan benzoil klorida.

Dari percobaan yang dilakukan diperoleh senyawa *N*-3-klorobenzoilamoksisilin 75 %. Uji kemurnian senyawa dilakukan dengan kromatografi lapis tipis (KLT) dan penentuan titik lebur. KLT dengan tiga macam fase gerak yang berbeda kepolarannya menunjukkan satu noda, berarti senyawa yang diperoleh merupakan senyawa tunggal dan murni. Identifikasi struktur dilakukan dengan Spektrofotometri *Infra Red* (IR) dan Spektrometri *Nuclear Magnetic Resonance* (¹H-NMR). Berdasarkan analisis spektrum yang diperoleh, telah terjadi perubahan antara spektrum amoksisilin dengan spektrum senyawa *N*-3-klorobenzoilamoksisilin. Spektrum yang diperoleh sesuai dengan struktur yang diharapkan.

Uji aktivitas antibakteri senyawa *N*-3-klorobenzoilamoksisilin terhadap *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853 dilakukan dengan metode dilusi. Nilai KHM terhadap *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853 menunjukkan adanya perbedaan aktivitas yang bermakna antara amoksisilin dan *N*-3-klorobenzoilamoksisilin.

Kata kunci : amoksisilin, sintesis, MIC, *Pseudomonas aeruginosa*

ABSTRACT

N-3-chlorobenzoylamoxicillin were prepared by reacting 3-chlorobenzoylchloride with amine group of amoxicillin (acylation reaction). The reaction is nucleophilic substitution reaction in which primary amine group of the amoxicillin, which was nucleophilic in nature, attack C=O groups of benzoyl chloride-derivatives which has positive charge.

The results showed that percentages of *N*-3-chlorobenzoylamoxicillin were 75%, respectively. R_f value of the resulting compounds different from R_f value of the amoxicillin. The structures were identified by Infra Red Spectrophotometry and Nuclear Magnetic Resonance (¹H-NMR) Spectrometry. The results of the spectral analysis showed that spectra of amoxicillin and *N*-3-chlorobenzoylamoxicillin had changed significantly. The resulting structure was well fitted to the expected compounds.

Antibacterial activities of *N*-3-chlorobenzoylamoxicillin- against *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853 were tested using dilution method. Minimum Inhibition Concentration achieved in the research represented the lowest level that can inhibit bacterial growth adequately. Analysis of the Minimum Inhibition Concentration on *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853 showed significant differences between amoxicillin and *N*-3-chlorobenzoylamoxicillin.

Keywords : amoxicillin, synthesis, MIC, *Pseudomonas aeruginosa*

PENDAHULUAN

Penyakit infeksi merupakan ancaman bagi kelangsungan hidup manusia dan telah menjadi penyebab kematian, ketiga di dunia (Putin, 2006). Penanggulangan penyakit infeksi umumnya dilakukan dengan pemberian antibiotik. Penggunaan antibiotik yang tidak tepat, seperti kurang tepatnya indikasi penggunaan, penggunaan bebas oleh masyarakat, serta dosis dan lama pemberian yang tidak tepat, akan menimbulkan masalah baru yaitu meningkatnya resistensi bakteri terhadap antibiotik (Dzen *et al*, 2003; Nah *et al*, 2004). Kejadian resistensi bakteri terus meningkat di berbagai belahan dunia. Namun peningkatan itu diiringi oleh kecenderungan yang menurun dari pengembangan antibiotik baru (Buntaran, 2007; Finch dan Hunter, 2006). Untuk mengatasi masalah tersebut, diperlukan upaya pengembangan antibiotik baru (Spellberg *et al*, 2004; Yoneyama dan Katsumata, 2006).

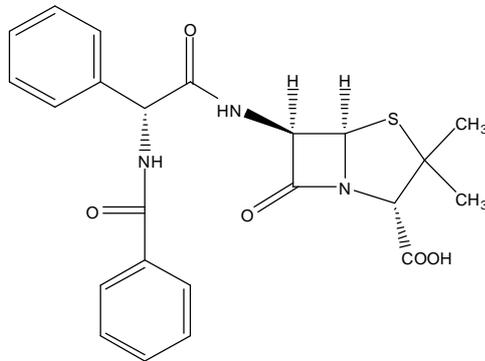
Turunan penisilin merupakan pilihan pertama untuk infeksi bakteri yang peka terhadap penisilin karena efek toksiknya terhadap organ tubuh relatif kecil bila dibandingkan dengan antibiotik lain (Mutschler, 1991). Ampisilin adalah antibiotik dengan spektrum luas, merupakan turunan penisilin yang tahan asam tetapi tidak tahan terhadap enzim penisilinase. Absorpsi obat dalam saluran cerna kurang baik (\pm 30-40%), obat terikat oleh protein plasma \pm 20%, kadar darah maksimalnya dicapai dalam 2 jam setelah pemberian oral (Soekardjo *et al*, 2000^a). Ampisilin tidak aktif terhadap *Pseudomonas aeruginosa*

yang merupakan salah satu bakteri Gram negatif yang sulit dibasmi. Bakteri ini mempunyai kecenderungan resisten terhadap antibiotik, termasuk terhadap golongan -laktam (Bhattacharjee *et al*, 2008; Jawetz *et al*, 1992). Soekardjo (1989) telah melakukan penelitian modifikasi struktur turunan *N*-benzoilampisilin dengan metode pendekatan Topliss. Modifikasi struktur model pendekatan Topliss berdasarkan pada perubahan sifat lipofilik, elektronik, dan sterik senyawa. Modifikasi dilakukan pada gugus amina primer rantai samping ampisilin, yaitu melalui reaksi asilasi dengan turunan benzoil klorida.

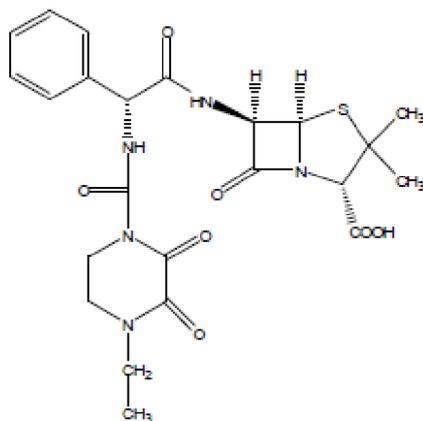
Amoksisilin adalah turunan penisilin yang strukturnya mirip dengan ampisilin, dengan perbedaan adanya gugus hidroksi pada posisi *para* cincin benzena. Beberapa keuntungan amoksisilin dibanding ampisilin adalah absorpsi obat dalam saluran cerna lebih sempurna sehingga kadar darah dalam plasma lebih tinggi. Kadar darah maksimalnya dicapai dalam 1 jam setelah pemberian oral (Soekardjo *et al*, 2000^a). Amoksisilin tidak efektif terhadap *Pseudomonas aeruginosa* (Siswandono dan Soekardjo, 1998).

Salah satu contoh turunan penisilin yang aktif terhadap *Pseudomonas aeruginosa* adalah piperasilin (Soekardjo *et al*, 2000^a). Piperasilin adalah ureidopenisilin spektrum luas yang digunakan secara injeksi untuk pengobatan infeksi, terutama yang disebabkan pseudomonas (Jones *et al*, 1977; dalam Sneader, 2005). Piperasilin mempunyai struktur mirip dengan *N*-benzoilampisilin, dengan perbedaan substituen yang masuk pada gugus amina

primer rantai samping ampisilin, seperti terlihat pada gambar 1.



N-benzoylampisilin (Soekardjo, 1989)



Piperasilin (O'Neil, 2006)

Gambar 1. Struktur senyawa *N*-benzoylampisilin dan piperasilin

Soekardjo *et al* (1999) telah berhasil membuat *N*-benzoylamoksisilin dengan mereaksikan benzoil klorida dengan gugus amina dari amoksisilin. Senyawa yang diperoleh mempunyai aktivitas antibakteri terhadap *Pseudomonas aeruginosa* lebih besar dibanding amoksisilin. Senyawa ini juga mempunyai aktivitas terhadap bakteri Gram positif maupun Gram negatif lainnya (Soekardjo *et al*, 2000^b), sehingga senyawa ini dapat dijadikan sebagai senyawa induk untuk

dikembangkan lebih lanjut dalam usaha mendapatkan senyawa baru dengan aktivitas antibakteri yang lebih tinggi. Dalam penelitian ini dilakukan modifikasi struktur *N*-benzoylamoksisilin dengan membuat senyawa *N*-3-klorobenzoilamoksisilin.

Senyawa *N*-3-klorobenzoilamoksisilin dibuat dengan mereaksikan 3-klorobenzoil klorida dengan gugus amina dari amoksisilin (reaksi asilasi), dengan pelarut tetrahidrofuran (*Deutsches patentampt*, 1982; dalam Soekardjo *et al*, 2000^b). Reaksi yang terjadi merupakan reaksi substitusi nukleofilik, gugus amina primer amoksisilin yang bersifat nukleofil akan menyerang atom C dari gugus C=O turunan benzoil klorida. Produk yang dihasilkan dari reaksi antara benzoil klorida atau turunannya dengan gugus amina dari amoksisilin, adalah turunan amida. Reaksi ini termasuk cara Schotten-Baumann, yaitu pembentukan amida dari asil klorida dan amina (Clayden *et al*, 2001).

Senyawa yang diperoleh kemudian diuji kemurniannya dengan Kromatografi Lapis Tipis (KLT) dengan beberapa fase gerak dan penentuan titik lebur. Sedangkan untuk mengidentifikasi struktur senyawa, dilakukan dengan menggunakan Spektrofotometer *Infra Red* (IR), dan Spektrometer ¹H-Nuclear Magnetic Resonance (¹H-NMR). Penentuan aktivitas mikrobiologi dapat dilakukan dengan metode difusi (mengukur area jernih sekitar cakram/ring silinder yang menunjukkan tidak adanya pertumbuhan mikroba) atau dilusi (menghitung kadar terendah obat pada tabung paling jernih yang menunjukkan tidak ada pertumbuhan mikroba). Penentuan Kadar Hambat Minimal (KHM) dilakukan dengan menggunakan metode dilusi. Metode dilusi mempunyai reliabilitas yang baik untuk menentukan nilai KHM (Murray, 2007; Dzen *et al*, 2003).

Tujuan penelitian ini adalah mendapatkan senyawa *N*-3-

klorobenzoilamoksisilin yang mempunyai aktivitas antibakteri terhadap *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853 lebih besar dibanding amoksisilin.

METODE PENELITIAN

Bahan : Amoksisilin trihidrat (*pharmaceutical grade*), 3-klorobenzoil klorida (pro sintesis) (Fluka), Tetrahidrofuran (Merck), Kalium hidroksida (Merck), Etil asetat (Riedel de Haën), Metanol (Merck), Natrium sulfat anhidrat (Merck), Silika gel 60 F 254 (Merck) Kloroform (Merck), Metanol (Merck), Etil asetat (Riedel de Haën), Aseton (Merck), Etanol, Kalium bromida pro spektroskopi, Asam asetat-d4 pro NMR spektroskopi, Dimetil sulfoksida-d6 pro NMR spektroskopi, Tetrametil silan pro NMR spektroskopi, Media agar antibiotika 1 (Merck), Media nutrient broth (Difco), Natrium klorida (Merck), Metanol (Merck), Bakteri *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853 (Fakultas Farmasi Unair), Air suling.

Alat : pH meter Schott, Rotavapour Heidolph VV 2011, Seperangkat alat KLT, *Electrothermal melting point apparatus*, Spektrofotometer IR (Spectrum One FTIR Perkin Elmer), Spektrometer NMR 90 MHz (Hitachi FT NMR 1900), Autoklave elektrik (series Vertical Type Steam Sterilizer), Laminar Air Flow Cabinet (Dalton), Spectrophotometer UV (Lambda EZ 201 Perkin Elmer), Inkubator (Mettler C 406 1095), Micropipet (Socorex), Tabung reaksi.

METODE PENELITIAN :

Pembuatan *N*-3-klorobenzoilamoksisilin

Dalam gelas piala, dimasukkan amoksisilin 28,8 mmol, tetrahidrofuran 100 ml, dan air suling 20 ml, diaduk sambil didinginkan pada suhu 0-5 °C, kemudian ditambahkan larutan kalium hidroksida 2N, diatur pH sampai 6,8-7,2. Ditambahkan larutan 3-klorobenzoil klorida 25,0 mmol dalam 40 ml tetrahidrofuran setetes demi setetes. Campuran dibiarkan selama beberapa jam pada suhu kamar, dan selalu

diaduk dengan pengaduk magnetik. Tetrahidrofuran diuapkan dalam *vacuum evaporator* dan zat padat yang diperoleh dilarutkan dalam 300 ml air. Kemudian larutan diekstraksi dengan etil asetat 250 ml. Fase air dipisahkan. Kemudian tambahkan etil asetat sebanyak 250 ml, dinginkan pada 0-5 °C, dan diasamkan dengan asam klorida 2N sampai pH 2,0. Etil asetat diuapkan dalam *vacuum evaporator*. Untuk menghilangkan sisa etil asetat, zat padat yang diperoleh dilarutkan dalam metanol kemudian diuapkan kembali hingga kering (Soekardjo, 1989).

Uji kemurnian senyawa

Kromatografi Lapis Tipis (KLT)

Untuk mengetahui kemurnian senyawa yang diperoleh, dilakukan kromatografi lapis tipis, dengan fase diam silika gel 60 F254 dan fase gerak = etil asetat : metanol : kloroform = 2 : 7 : 1, aseton : etanol = 1 : 1, dan aseton : metanol : etil asetat = 1 : 3 : 1.

Titik lebur

Titik lebur senyawa ditentukan dengan *Electrothermal melting point apparatus* dan hasilnya dibandingkan dengan amoksisilin.

Identifikasi struktur senyawa

Spektrofotometri Infra Merah

Sejumlah amoksisilin atau senyawa hasil modifikasi, dicampur homogen dengan kalium bromida dan dibuat bentuk pelet dengan penekan hidrolik, lalu spektrumnya diamati pada bilangan gelombang 4000-400 cm^{-1} .

Spektrometri $^1\text{H-Nuclear Magnetic Resonance}$

Sejumlah amoksisilin dilarutkan dalam asam asetat-d4 (CD_3COOD), dengan standar internal tetrametilsilan (TMS), kemudian diamati puncak-puncak resonansi yang terjadi pada spektrumnya. Sedangkan senyawa hasil modifikasi dilarutkan dalam dimetilsulfoksida-d6 ($\text{CD}_3)_2\text{SO}$.

Uji aktivitas antibakteri

Metode yang dipakai untuk uji aktivitas antibakteri adalah metode dilusi.

Pembuatan larutan uji

Sebagai pembanding digunakan senyawa amoksisilin (antibiotik yang sering digunakan oleh masyarakat). Dari larutan persediaan dibuat pengenceran lima atau lebih larutan untuk uji dengan kadar bertahap yaitu setengah, seperempat, seperdelapan, dan seterusnya (dilakukan orientasi terlebih dahulu).

Cara pengujian

Disiapkan satu seri tabung reaksi, dimasukkan 2,0 ml nutrient broth. Kemudian tabung-tabung tersebut disterilkan dengan autoklave pada suhu 121 °C selama 15 menit. Satu seri pengujian, disiapkan 9 tabung reaksi, yaitu 1 tabung kosong steril dan 8 tabung yang berisi media nutrient broth steril. Secara aseptik dimasukkan 0,5 ml larutan uji yang sudah disiapkan, untuk semua tabung. Kecuali tabung 8, pada tiap tabung ditambahkan 0,02 ml suspensi bakteri uji. Sehingga, pada tabung 1 berisi larutan uji + bakteri, tabung 2-7 berisi media nutrient broth + larutan uji + bakteri, tabung 8 berisi media nutrient broth + larutan uji, dan tabung 9 berisi media nutrient broth + bakteri. Tabung-tabung tersebut dihomogenkan kemudian diinkubasi pada suhu 37 °C selama 24 jam. Kadar Hambat Minimal adalah kadar terendah obat pada tabung yang ditunjukkan dengan hasil biakan yang tampak jernih, yang berarti, tidak ada pertumbuhan mikroba. Dilakukan replikasi 5 kali (Dewanjee *et al*, 2007; Dzen *et al*, 2003).

Cara Pengolahan dan Analisis Data

Untuk mengetahui bermakna tidaknya perbedaan Kadar Hambat Minimal senyawa amoksisilin dan *N*-3-klorobenzoilamoksisilin terhadap *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853, dianalisis dengan uji Anova.

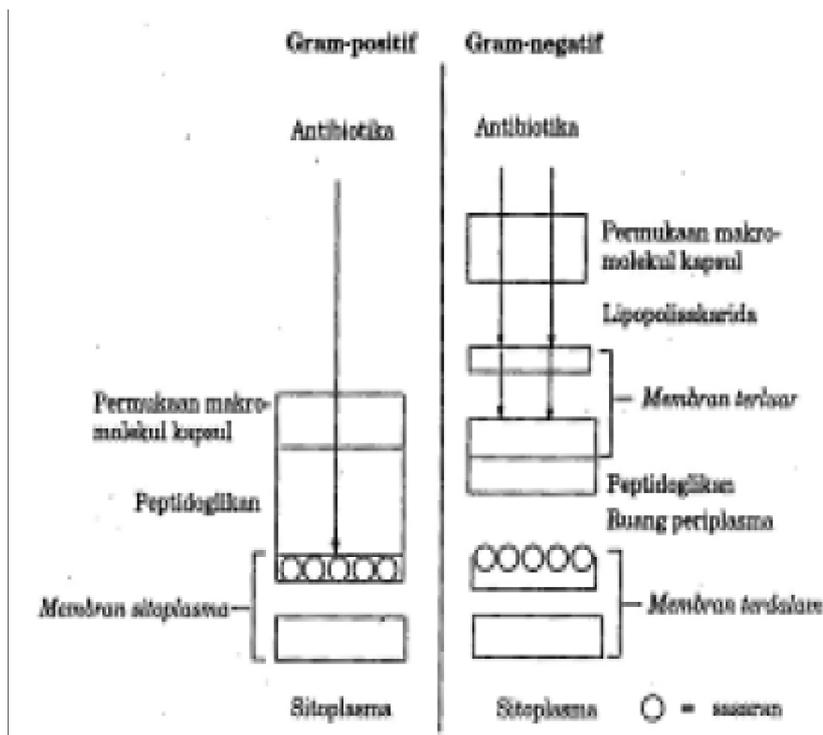
HASIL DAN PEMBAHASAN

Pembuatan senyawa turunan *N*-3-klorobenzoilamoksisilin dilakukan dengan

mereaksikan senyawa amoksisilin dengan 3-klorobenzoil klorida. Reaksi yang terjadi pada pembuatan senyawa *N*-3-klorobenzoilamoksisilin merupakan reaksi substitusi nukleofilik. Sebagai nukleofil adalah gugus amina primer rantai samping amoksisilin, yang menyerang atom C karbonil dari benzoil klorida dan turunannya. Produk yang dihasilkan dari reaksi antara benzoil klorida atau turunannya dengan gugus amina dari amoksisilin, adalah turunan amida. Senyawa yang dihasilkan berbentuk serbuk, rasa pahit, warna kuning muda. Persentase hasil untuk senyawa *N*-3-klorobenzoilamoksisilin adalah 75%.

Uji kemurnian senyawa dilakukan dengan kromatografi lapis tipis menggunakan fase diam silika gel 60F 254, dan tiga macam fase gerak, yaitu Etil asetat : Metanol : Kloroform = 2 : 7 : 1; Aseton : Etanol = 1 : 1, Aseton : Metanol : Etil asetat = 1 : 3 : 1. Hasil KLT diperoleh harga R_f untuk amoksisilin adalah 0,42 (R_{f_1}), 0,73 (R_{f_2}), dan 0,43 (R_{f_3}) sedangkan senyawa *N*-3-klorobenzoilamoksisilin R_{f_1} (0,67), R_{f_2} (0,84), R_{f_3} (0,68). Hasil uji penentuan titik lebur menunjukkan senyawa yang diperoleh mempunyai titik lebur yang berbeda dengan senyawa amoksisilin. Jarak lebur senyawa amoksisilin 222-224 °C, sedangkan senyawa *N*-3-klorobenzoilamoksisilin 170-172°C. Dari hasil uji kemurnian tersebut, dapat disimpulkan bahwa senyawa yang diperoleh telah murni, dan dapat dilanjutkan dengan uji identifikasi struktur.

Karakterisasi spektrum IR senyawa amoksisilin adalah [bilangan gelombang (cm^{-1}), gugus fungsi] : 1775, C=O b-laktam; 1686, C=O asam; 3169, OH; 1519 dan 2970, NH amida; 3531, 3466, dan 1579, NH amina primer; 1485, C=C aromatik, 848, benzena 1,4-disubstitusi. Sedangkan karakteristik spektrum $^1\text{H-NMR}$ senyawa amoksisilin adalah [s (ppm), multiplisitas, gugus] : 1,51, s, CH_3 ; 4,44, s, CH-COO ; 5,40, s, CH-Ar ; 5,56, d, CH-S ; 5,60, d, CH-CO ; 6,91, d, H benzena; 7,39, d, H benzena. Karakterisasi spektrum IR senyawa *N*-3-



Gambar 2 Alur masuknya antibiotik kedalam dinding sel bakteri Gram positif dan Gram negatif (Soekardjo *et al*, 2000^a).

klorobenzoilamoksisilin adalah [bilangan gelombang (cm^{-1}), gugus fungsi] : 1734, C=O -laktam; 1643, C=O asam; 3431, OH; 1514 dan 2926, NH amida; 1468, C=C aromatik, 838, benzena 1,4-disubstitusi; 809, benzena 1,3-disubstitusi; 1130, C-Cl aromatik. Sedangkan karakteristik spektrum $^1\text{H-NMR}$ senyawa *N*-3-klorobenzoilamoksisilin adalah [s (ppm), multiplisitas, gugus] : 1,18, s, CH_3 ; 3,42, s, CH-COO; 4,65, s, CH-Ar; 5,65, m, CH-S, CH-CO; 6,65, m, H benzena; 7,31, m, H benzena; 7,55, m, H benzena; 7,96, m, H benzena; 8,40, s, NH; 8,85, s, NH.

Senyawa-senyawa tersebut kemudian diuji aktivitas antibakterinya terhadap *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853 dengan cara dilusi. Metode dilusi mempunyai reliabilitas yang baik untuk menentukan nilai Kadar Hambat Minimal. Bakteri *Pseudomonas aeruginosa* merupakan salah satu bakteri Gram negatif yang sulit dibasmi, yang sering dijumpai di

lingkungan sekitar kita (Bhattacharjee *et al*, 2008). Kerja obat b-laktam merupakan penghambat sintesis dinding sel bakteri, sehingga menghambat pertumbuhan bakteri (Brooks *et al*, 2004). Langkah pertama adalah pengikatan obat pada reseptor sel (*Penicillin-binding proteins*, PBPs). Terdapat 3-6 PBP, beberapa diantaranya adalah enzim transpeptidase. Setelah melekatkan obat b-laktam pada satu atau lebih reseptor, reaksi transpeptidase dihambat dan sintesis peptidoglikan tertahan. Langkah berikutnya melibatkan pembuangan atau penghentian aktivitas penghambat enzim autolisis pada dinding sel. Hal ini akan mengaktifkan enzim lisis sehingga pertumbuhan bakteri terhambat (Brooks *et al*, 2004).

Media yang digunakan dalam penelitian ini adalah nutrient broth. Media ini merupakan media pertumbuhan untuk bakteri *Pseudomonas aeruginosa*. Ke dalam media nutrient broth, dimasukkan

0,50 ml larutan senyawa yang sudah disiapkan, dan suspensi bakteri uji sebanyak 0,02 ml untuk tiap tabung. Disiapkan 9 tabung, yaitu tabung 1 berisi senyawa uji + bakteri, sebagai kontrol untuk mengetahui bahwa senyawa uji bisa menghambat pertumbuhan bakteri (ditandai dengan larutan yang jernih). Tabung 2-7 berisi media nutrient broth + seri kadar senyawa uji + bakteri. Tabung 8 berisi media nutrient broth + senyawa uji, sebagai kontrol tidak ada pertumbuhan bakteri pada tabung ini (warna jernih), yang berarti tidak terjadi kontaminasi pada saat penelitian. Sedangkan tabung 9 berisi media nutrient broth + bakteri, sebagai kontrol untuk mengetahui bahwa bakteri dapat tumbuh pada media nutrient broth (ditandai dengan warna keruh). Uji aktivitas antibakteri terhadap *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853 menunjukkan nilai KHM senyawa amoksisilin adalah 600 mg/ml; sedangkan KHM senyawa *N*-3-klorobenzoilamoksisilin adalah 300 mg/ml. Hasil uji aktivitas antibakteri terhadap *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853 menunjukkan adanya perbedaan bermakna antara senyawa amoksisilin dengan senyawa *N*-3-klorobenzoilamoksisilin.

Pseudomonas aeruginosa merupakan bakteri yang sulit dibasmi karena membran luar sel mempunyai permeabilitas rendah terhadap obat, dan terdapat sistem yang dapat memompa obat untuk keluar apabila obat telah masuk sel (Patrick, 2005). Pada bakteri Gram negatif, obat harus menembus membran terluar selubung bakteri secara difusi pasif melalui saluran yang terbentuk oleh pori protein. Sesudah menembus membran terluar, senyawa masuk melalui dinding sel melewati ruang periplasma dan mencapai sasaran, yaitu enzim serin protease yang terdapat pada membran terdalam (sitoplasma). Enzim inilah yang bertanggung jawab terhadap biosintesis dinding sel (Soekardjo *et al*, 2000^a). Alur masuknya antibiotik kedalam dinding sel

bakteri Gram positif dan Gram negatif terlihat pada gambar 2.

Aktivitas senyawa *N*-3-klorobenzoilamoksisilin lebih besar dibanding senyawa amoksisilin. Terjadinya substitusi gugus benzoil pada gugus amina primer rantai samping amoksisilin menyebabkan senyawa menjadi lebih asam dibanding amoksisilin. Peningkatan keasaman ini menjadikan kemampuan ionisasi gugus NH₂ semakin kecil sehingga senyawa lebih stabil dalam bentuk molekul, sehingga absorpsi akan meningkat dan masuknya senyawa ke dalam sel bakteri akan lebih baik.

KESIMPULAN DAN SARAN

Senyawa *N*-3-klorobenzoilamoksisilin mempunyai aktivitas antibakteri terhadap *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853, lebih besar dibanding amoksisilin.

DAFTAR PUSTAKA

- Bhattacharjee A, *et. al.*, 2008, Prevalence of Inducible AmpC b-lactamase-Producing *Pseudomonas aeruginosa* in a Tertiary Care Hospital in Northern India, **Indian J. Med. Microbiol.**, Vol. 26, No. 1, p. 89-90.
- Brooks GF, *et. al.*, 2004, **Jawetz, Melnick, & Adelberg's Medical Microbiology**, 23rd Ed, Mc Graw Hill, Boston.
- Buntaran L, 2007, Infeksi Nosokomial : Menggantung Harapan pada Antibiotik Anyar, The 8th Jakarta Antimicrobial Update 2007 (JADE), **Farmacia**, Vol VI, No. 11, Juni 2007, p. 46-47.
- Clayden J, *et. al.*, 2001, **Organic Chemistry**, Oxford University Press, New York, p. 285.
- Dewanjee S, *et. al.*, 2007, *In Vitro* Evaluation of Antimicrobial Activity of Crude Extract from

- Plants *Diospyros peregrina*, *Coccinia grandis* and *Swietenia macrophylla*, **Trop. J. Pharm. Res.**, September 2007, 6 (3) : 773-778.
- Dzen SM, *et. al.*, 2003, **Bakteriologi Medik**, Bayumedia Publishing, Malang.
- Finch R, *et. al.*, 2006, Antibiotic resistance—action to promote new technologies: report of an EU Intergovernmental Conference held in Birmingham, UK, 12-13 December 2005, **J. Antimicrob. Chemother.**, 58 Suppl 1.
- Jawetz E, *et. al.*, 1992, **Mikrobiologi untuk Profesi Kesehatan**, Edisi ke-16, diterjemahkan oleh H. Tonang, Penerbit EGC Buku Kedokteran, Jakarta.
- Mutschler E, 1991, **Dinamika Obat**, Diterjemahkan oleh Mathilda B. W., Anna S. R., Bab 9, Profilaksis dan Terapi Penyakit Infeksi, Edisi ke-5, Penerbit ITB, Bandung, p. 637.
- Nah YK, *et. al.*, 2004, Survei Peresepan Antimikroba Oral untuk Anak Balita Pada Apotek-Apotek di Wilayah Jakarta Barat, **Meditek**, Vol 12, No. 32, p. 1-11.
- O'Neil MJ (Editor), 2006, **The Merck Index An Encyclopedia of Chemicals, Drugs, and Biologicals**, Merck & Co. Inc., USA, p. 92, 94, 1286.
- Patrick GL, 2005, **An Introduction to Medicinal Chemistry**, Third Ed, Oxford University Press, New York, p. 271-285, 388-390, 401.
- Putin V, 2006, **Masalah Pendidikan dan Penyakit Infeksi**, Info Aktual, www.litbang.depkes.go.id/aktual/kliping/vladimir, diakses tanggal 27 November 2007.
- Siswandono, Soekardjo B (Editor), 1998, **Prinsip-Prinsip Rancangan Obat**, Airlangga University Press, Surabaya.
- Sneider W, 2005, **Drug Discovery A History**, Chapter 23, Antibiotic Analogues, John Wiley & Sons, Ltd, USA, p. 319-323.
- Soekardjo B, 1989, Sintesis dan Hubungan Struktur dengan Aktivitas *In vitro* dari Suatu Seri Turunan Benzoil-N-Ampisilin Baru, **Disertasi**, Universitas Airlangga, Surabaya.
- Soekardjo B, *et. al.*, 1999, Sintesis Tiga Senyawa Baru Turunan N-Benzoilamoksisilin dan Uji Aktivitas Antibakterinya Terhadap *Pseudomonas aeruginosa*, **Jurnal Penelitian Universitas Airlangga**, Vol. 7, No. 2, Lembaga Penelitian Universitas Airlangga, Surabaya, p. 11-19.
- Soekardjo B, *et. al.*, 2000^a, Hubungan Struktur-Aktivitas Obat Antibiotika, dalam Siswandono dan Bambang Soekardjo (Editor), **Kimia Medisinal**, Jilid 2, Bab 4, Airlangga University Press, Surabaya, p. 109-162.
- Soekardjo B, *et. al.*, 2000^b, **Sintesis Senyawa Baru Turunan N-Benzoilamoksisilin Untuk Meningkatkan Aktivitas Terhadap Bakteri Gram-Positif dan Gram-Negatif**, Laporan Riset Unggulan Terpadu VI Bidang Ilmu Kimia dan Proses.
- Spellberg B, *et. al.*, 2004, Trends in Antimicrobial Drug Development : Implications for The Future, **Clin. Infect. Dis.**, 38 (9).
- Yoneyama H, *et. al.*, 2006, Antibiotic resistance in bacteria and its future for novel antibiotic development, **Biosci. Biotechnol. Biochem.**, 70 (5), Abstrak.