

## BAB I

### PENDAHULUAN

#### 1.1 Latar Belakang

Ilmu pengetahuan dan teknologi berkembang pesat di zaman sekarang ini, begitu juga pada bidang farmasi. Salah satu perkembangannya yaitu pada antibiotik. Antibiotik banyak digunakan di seluruh dunia dalam terapi manusia karena efektif dalam mengobati infeksi bakteri (Tjin, 2018). Penggunaan antibiotik di Indonesia saat ini telah lazim dimasyarakat, prevalensi penggunaan antibiotik di Indonesia tergolong tinggi yaitu 40% - 60%. Berdasarkan hasil riset kesehatan dasar (Riskedas) 2018 menunjukkan bahwa 35,8% rumah tangga menyimpan antibiotik untuk swamedikasi, dan 85,1% antibiotik tersebut diperoleh tanpa resep. Akibatnya, kemungkinan munculnya gangguan kesehatan lebih terbuka, khususnya resistensi bakteri. Tingkat resistensi bakteri di Indonesia terus meningkat, menurut Komite Pengendalian Resistensi Antimikroba dari tahun 2013, 2016, sampai 2019. Bakteri resisten itu semakin naik dari 40 %, 60 %, dan 60,4 % pada tahun 2019. Peningkatan kejadian resistensi disebabkan karena adanya penggunaan antibiotik yang tidak terkendali. Bakteri resisten dapat terjadi karena kesalahan penggunaan antibiotik (Kementrian Kesehatan, 2020). Jika jumlah bakteri yang resisten terhadap antibiotik semakin banyak, ragam prosedur medis seperti transplantasi organ, kemoterapi, pengobatan diabetes, dan operasi besar menjadi sangat berisiko. Efek dari kondisi ini, pasien harus menjalani perawatan yang lebih lama dan menanggung biaya perawatan yang lebih mahal (Andriani, 2019). Saat ini, setidaknya sebanyak 700.000 kematian di dunia disebabkan oleh penyakit yang resisten terhadap obat terjadi setiap tahunnya. Dan pada tahun 2050, sebanyak 10 juta orang diprediksi akan meninggal karena *Antimicrobial Resistance* (AMR). Akibatnya, perkembangan penelitian antibiotik semakin pesat.

Antibiotik adalah obat untuk mematikan atau menghambat pertumbuhan bakteri penyebab infeksi. Bukan mematikan virus atau jamur (KemKes, 2017). Salah satu jenis antibiotik adalah quinolon yang merupakan antibiotik spectrum luas (*broad spektrum*), yaitu antibiotik yang dapat menghambat atau membunuh bakteri dari golongan gram positif maupun gram negatif dengan cara mencegah DNA bakteri dari pelepasan dan penggandaan (Si, Youli, Chaolin, Li, & Yaping, 2018). *Ofloxacin* (( $\pm$ ) – 9 – fluoro – 2, 3 – dihydro – 3 – methyl – 10 – (4-methyl-1-piperazinyl) – 7 – oxo – 7H – pyrido [1,2,3-de] – 1,4 – benzoxazine – 6 – carboxylic acid) merupakan antibiotik yang termasuk ke dalam kelas *fluoroquinolones* dan biasa digunakan untuk infeksi saluran kemih (ISK), infeksi pernapasan, gonore, pneumonia, bronkitis dan infeksi mata (Fitriana, 2017).

*Ofloxacin* efektif dalam melawan beberapa jenis bakteri yang cenderung kebal terhadap antibiotik lain yang biasa digunakan. *Ofloxacin* dapat terlarut dengan cepat dan baik pada pH asam (lambung) dan sedikit larut pada pH netral atau pH basa (usus) (Winsa *et al.*, 2017). *Ofloxacin* antibiotik ini nantinya akan menghambat pembentukan DNA bakteri dengan mengganggu kerja enzim DNA gyrase dan topoisomerasi IV, yang akan mengakibatkan terhentinya pertumbuhan bakteri sehingga bakteri tersebut akan mati. Penggunaan *ofloxacin* sebagai pengobatan tidak bisa sembarangan, harus melalui resep dokter. Karena, penggunaan berlebihan dapat menyebabkan efek samping seperti kerusakan hati, disglukemia, sakit kepala, insomnia, dan gastrointestinal dll (Merry, 2020).

Beberapa metode telah digunakan untuk penentuan *ofloxacin*, yaitu metode spektrofotometri seperti yang dilaporkan oleh Zhao Tong *et al.*, (2015), dalam penelitiannya, Zhao Tong melakukan pengujian dengan N-(9-fluorenylmethyloxycarbonyl)-L-alanine (F-Ala) yang digunakan untuk meningkatkan fluoresensi *ofloxacin*, yang nantinya dapat digunakan untuk menyiapkan metode spektrofotometri fluoresensi baru untuk mendeteksi

*ofloxacin* tanpa prosedur isolasi. Metode ini memiliki kekurangan yaitu kurang memiliki sensitivitas yang cukup.

Metode elektroforesis kapiler juga salah satu metode untuk menentukan *ofloxacin*, seperti yang dilaporkan oleh Alnajjar, pada tahun 2013. Alnajjar melakukan pengujian dengan metode elektroforesis kapiler (CE) untuk penentuan simultan *ofloxacin* dan *sefiksime* dalam bentuk sediaan kombinasi dan tunggal. Hasilnya didapatkan metode yang diadopsi cepat, akurat, tepat, dapat direproduksi dan murah. Beberapa variabel didapatkan dari kondisi CE yang dioptimalkan yaitu: 10 mM buffer fosfat yang disesuaikan dengan pH 10,0 dengan asam fosfat; tegangan yang diterapkan 25 kV; suhu kapiler 25 °C; dan waktu injeksi 10 detik. Analit terdeteksi pada 254 nm. Oleh karena itu, metode ini cocok diterapkan untuk analisis rutin di laboratorium industri farmasi dalam rangka pengendalian mutu.

Wei Lu *et al.*, pada tahun 2014, menggunakan metode chemiluminescence melalui pengujian dengan perangkat analitik berbasis kertas yang dicetak dengan lilin yang dikombinasikan dengan sistem nanopartikel perak (AgNPs) yang dikatalisis luminol chemiluminescence (CL) untuk penentuan *ofloxacin*. Hasilnya didapatkan nilai batas deteksi sebesar 3.0 – 10,10 g/mL. Metode dengan chemiluminescence ini telah diterapkan pada penentuan *ofloxacin* dalam sampel obat tetes mata. Metode ini memiliki keunggulan seperti biaya rendah, sensitivitas tinggi dan kesederhanaan. Dari metode yang ada sebagian besar metode memerlukan prosedur yang lebih rumit, waktu analisis yang lebih lama, instrumentasi yang lebih mahal, karena memerlukan derivasi atau kombinasi dengan berbagai metode deteksi jika dibandingkan dengan metode elektroanalitik.

Pengembangan analisis *ofloxacin* telah dilakukan dengan berbagai variasi metode kerja. Si *et al.*, (2018) menggunakan metode voltametri dengan *glassy carbon electrode* (GCE) yang dimodifikasi dengan ZnO dan juga *graphene* (GR) untuk sensor sensitif elektrokimia hasilnya metode ini

berhasil diterapkan untuk deteksi kuantitatif *ofloxacin* dalam formulasi farmasi dengan hasil yang memuaskan. Wanling Cai *et al.*, (2020) menggunakan metode *green synthesis* untuk membuat nanopartikel magnetik  $\text{Fe}_3\text{O}_4$  sebagai sarana pelepasan antibiotik *ofloxacin*. Nanopartikel  $\text{Fe}_3\text{O}_4$  magnetik berperan sebagai pembawa pelepasan obat yang disiapkan menggunakan metode *green synthesis*. Antibiotik *ofloxacin* dan *pefloxacin* berfungsi sebagai model obat dan perilaku pelepasan obat yang diuji pada berbagai tingkat pH. Efisiensi pelepasan *ofloxacin* dari  $\text{Fe}_3\text{O}_4$  mencapai 99,6% dan untuk *pefloxacin* 57,0% pada 310 K setelah 120 jam (pH 10,5). Baik *ofloxacin* dan *pefloxacin* menunjukkan efisiensi pelepasan yang berbeda pada kondisi pH yang berbeda hal ini karena, permukaan  $\text{Fe}_3\text{O}_4$  memiliki gugus fungsi aktif yang mengandung karbon (misalnya,  $\text{COOH}$ ) dan bereaksi dengan *ofloxacin* dan *pefloxacin*, sehingga proses pelepasan dipengaruhi oleh interaksi elektrostatis. Oleh karena itu,  $\text{Fe}_3\text{O}_4$  dengan metode *green synthesis* secara khusus berfungsi sebagai pembawa obat untuk melepaskan antibiotik. Akhirnya, hal ini memungkinkan untuk mengurangi jumlah antibiotik yang dimetabolisme oleh tubuh dan dibuang ke lingkungan, dan secara efektif mengurangi residu antibiotik di lingkungan. Metode *green synthesis* ini memiliki kelebihan yaitu proses sintesis yang dapat dilakukan dalam satu langkah, menggunakan bahan yang dapat terurai secara hayati, tidak beracun, dan alami.

Mona Elfiky *et al.*, (2018) menggunakan metode elektroanalitik voltametri dengan *carbon paste electrode* (CPE) yang dicampurkan dengan grafit serpihan 10 % dan nanotube karbon multiwall teroksidasi 5,0 % untuk sensor elektrokimia *ofloxacin*, Sensor yang diusulkan menunjukkan sensitivitas ( $\text{LOD } 0,18 \text{ nmol}\cdot\text{L}^{-1}$  dan  $\text{LOQ } 0,60 \text{ nmol}\cdot\text{L}^{-1}$ ), reproduktifitas, stabilitas, dan bebas gangguan oleh eksipien lain yang umum ada dalam formulasi obat.

Metode elektronanalitik adalah salah satu teknik dalam kimia analisis yang mempelajari sebuah analisis dengan mengukur potensial

(volt) dan atau arus listrik (ampere) di dalam sel elektrokimia. Metode ini dibagi ke dalam 3 kategori berdasarkan kepada aspek sel yang diperiksa/diukur, yaitu coulometri, potensiometri dan voltammetri. Metode elektroanalitik sendiri memiliki beberapa keunggulan seperti : biaya yang lebih murah, instrumentasi relatif sederhana, sensitivitasnya yang tinggi, kebutuhan daya yang rendah, dan miniaturisasi yang mudah (Xiaojing *et al.*, 2018). Metode yang nantinya akan digunakan adalah voltammetri. Voltammetri merupakan metode yang murah, sederhana, cepat, efisien dan sensitif yang dapat memberikan selektivitas tinggi. Voltammetri merupakan salah satu metode elektroanalitik untuk memperoleh informasi tentang analit dengan mengukur arus dalam sel elektrokimia sebagai fungsi dari potensial (Skoog *et al.*, 2014). Voltammetri mengandalkan elektroda termodifikasi dalam metode analisisnya sehingga lebih sensitif dan selektif dalam mendeteksi analit. Arus yang dihasilkan pada pengukuran voltammetri direkam sebagai suatu fungsi potensial kerja. Kinerja elektroda sangat dipengaruhi oleh material yang digunakan. Elektroda kerja berbasis karbon telah banyak dikembangkan karena memiliki beberapa keunggulan yaitu mempunyai sisi aktif dengan luas permukaan yang luas selain itu konduktivitas termalnya pun tinggi (Nianjung Yang *et al.*, 2018).

Jika dilihat dalam beberapa tahun terakhir, modifikasi elektroda dengan logam termodifikasi telah menarik banyak perhatian karena karakteristiknya yang tidak biasa, termasuk sifat katalisis, antibakteri, optik, dan magnetik (Castro *et al.*, 2021). Nanopartikel ini digunakan dalam berbagai macam aplikasi teknologi seperti tekstil, biomedis, makanan dan pertanian, elektronik, energi terbarukan dan katalisis. Aplikasi ini sangat dipengaruhi oleh stabilitas, ukuran, distribusi, dan komposisi sistem berskala nano, yang dapat disesuaikan dengan metode sintesis (Carvalho *et al.*, 2021). Salah satu nanopartikel logam khususnya nanopartikel emas atau *gold nanoparticles* (AuNPs) banyak digunakan dalam modifikasi elektroda karena dapat meningkatkan kinerja elektroda

dalam mendeteksi analit (Paramita, 2018). AuNPs memiliki luas permukaan dan sisi aktif yang besar, memiliki konduktivitas dan katalitik yang tinggi, tidak toksik, serta dapat meningkatkan sensitivitas. Namun, AuNPs pada permukaan elektroda kerja mudah terlepas, selain itu biaya yang diperlukan dalam penyediaan logam emas tidak murah serta dalam menghasilkan suatu elektroda termodifikasi yang stabil sangatlah sulit (Jiwanti *et al.*, 2018; Paramita, 2018). Maka dalam penelitian ini ditawarkan nanopartikel Zn sebagai logam untuk modifikasi elektroda. Nanopartikel Zn merupakan material yang banyak digunakan dalam industri farmasi dan kosmetik, sebagai tabir surya, pemutih kulit, dan antiaging (Astuti *et al.*, 2020). Sintesis nanopartikel Zn dapat dilakukan dengan kitosan sebagai reduktor, seperti yang telah dilaporkan oleh Astuti *et al.*, 2020, dalam penelitiannya dilakukan sintesis nanopartikel Zn dengan mencampur larutan ZnO dengan kitosan. Kemudian dilakukan penentuan jumlah optimum kitosan dalam pembentukan nanopartikel Zn dengan menggunakan spektrofotometer UV-Vis yang dioperasikan dengan range 200-500 nm. Hasilnya diperoleh panjang gelombang maksimum 355,71 nm dan absorbansi sebesar 0,062.

*Boron dopen diamond* (BDD) berperan sebagai elektroda karena memiliki beberapa sifat yang unik seperti konduktivitas termal yang tinggi, stabilitas mekanik dan elektrokimia yang baik dalam media asam dan alkali, arus latar belakang rendah, rentang potensial luas (hingga 3,5 V) dan sensitivitas rendah pada oksigen terlarut dalam larutan air (Pinar, 2017). Metode analisis voltammetri *ofloxacin* menggunakan elektroda *Boron dopen diamond* dilakukan dengan teknik *cyclic voltammetry* dan *square wave voltammetry* (SWV). Kelebihan analisis dengan menggunakan metode *cyclic voltammetry* dan *square wave voltammetry* (SWV) yaitu sensitifitasnya tinggi, selektif serta waktu analisis yang singkat. Parameter dengan metode *cyclic voltammetry* yaitu pada penentuan peak redoks Zn dan juga pada penentuan konsentrasi, suhu serta tegangan deposisi optimum. Sedangkan, pada pengukuran validasi metode

yang meliputi linieritas, sensitivitas, batas deteksi, akurasi, reproduksibilitas, penentuan pH dan suhu optimum menggunakan elektroda *boron doped diamond* yang dilakukan secara *square wave voltammetry* (SWV).

### 1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang permasalahan yang telah diuraikan diatas, maka dapat dirumuskan permasalahan sebagai berikut:

1. Bagaimana sifat elektrokimia dari *ofloxacin* pada permukaan elektroda BDD dan *zinc-modified* BDD ?
2. Bagaimana konsentrasi optimum, pH optimum, scan rate dan potensial optimum yang digunakan agar respon *ofloxacin* dapat dideteksi pada elektroda BDD dan *zinc-modified* BDD dalam analisis menggunakan metode *square wave voltammetry* (SWV) ?
3. Bagaimana validasi metode analisis *ofloxacin* menggunakan elektroda *zinc-modified* BDD secara *square wave voltammetry* (SWV) yang meliputi reproduksibilitas, akurasi (% recovery) dan selektivitas ?

### 1.3 Tujuan

1. Mempelajari sifat elektrokimia *ofloxacin* pada elektroda BDD dan *zinc-modified* BDD.
2. Mengetahui konsentrasi optimum, pH optimum, *scan rate* dan potensial optimum yang digunakan agar respon *ofloxacin* dapat dideteksi pada elektroda BDD dan *zinc-modified* BDD dalam analisis menggunakan metode *square wave voltammetry* (SWV).
3. Mengetahui validasi metode analisis *ofloxacin* menggunakan elektroda *zinc-modified* BDD secara *square wave voltammetry* (SWV) yang meliputi reproduksibilitas, akurasi (% recovery) dan selektivitas.

#### **1.4 Manfaat Penelitian**

Hasil dari penelitian diharapkan dapat memberikan data perilaku elektrokimia ofloxacin yang dapat digunakan sebagai dasar untuk pembuatan sensor antibiotik.